

Amsterdam

1947

Een vergelijkend onderzoek
over de bepaling van het
extracellulaire water met na-
triumthiocyanaat en de proef
van MacClure en Aldrich

ane Medical Librar

DOOR

H. DEKEMA

EEN VERGELIJKEND ONDERZOEK OVER DE BEPALING VAN HET EXTRACELLULAIRE WATER MET NATRIUMTHIOCYANAAT EN DE PROEF VAN MACCLURE EN ALDRICH

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD
VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE GEMEENTE
UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM, OP GEZAG VAN DEN
RECTOR - MAGNIFICUS DR. P. N. J. HARTING, HOOG-
LEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTERKUNDE EN
WIJSBEGEERTE, VOOR DE FACULTEIT DER GENEES-
KUNDE TE VERDEDIGEN OP DONDERDAG 13 MAART 1947
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

HAROLD DEKEMA

GEBOREN TE ROTTERDAM

EEN VERGELIJKEND ONDERZOEK OVER DE BEPALING VAN HET
EXTRACELLULAIRE WATER MET NATRIUMTHIOCYANAAT
EN DE PROEF VAN MACCLURE EN ALDRICH

Dit proefschrift werd bewerkt op het laboratorium Algemeen Pathologie te Amsterdam onder leiding van den promotor Prof. Dr. P. FORMIJNE.

Aan mijn vrouw.

„L'élément ultime du phénomène est physique, l'arrangement est vitale".

Claude Bernard

INLEIDING

Bij de bestudeering van de waterhuishouding van het menschelijke lichaam wordt men getroffen door de vele facetten van dit probleem, welke in de vrijwel onafzienbare literatuur over dit onderwerp worden vermeld.

De bespreking van de factoren, welke hun invloed uitoefenen op de opname, verdeling en uitscheiding van het lichaamswater zal dan ook in dit bestek zeer onvolledig moeten blijven.

De onderverdeling van het lichaamswater in extracellulair en intracellulair water is als werkhypothese de meest bruikbare. Als extracellulair water beschouwen we het water van het bloedplasma, van het interstitieele weefselvocht en van de lymfe, terwijl men onder het intracellulaire water de bouwsteenen van het protoplasma en de vrije fractie van het celwater moet verstaan.

Men moet dit onderscheid in extra- en intracellulair water niet als een statisch begrip zien, aangezien zij in elkaar kunnen overgaan, afhankelijk van de factoren welke de waterverdeling in ons lichaam beheerschen (**Darrow** en **Yannet**)²⁹). De verschuivingen in het intracellulaire water bleken secundair te zijn aan de veranderingen in de samenstelling en het volume van het extracellulaire water.

We moeten het lichaamswater verdeeld zien in drie hoofdsystemen van colloïdale structuur, welke gescheiden zijn door semipermeabele membranen. Deze drie zijn het bloedplasma, het interstitium en het celprotoplasma, welke systemen onderling verdeeld zijn door de capillair- en celmembranen. Deze structuur in het 3-kamersysteem volgens **Schade** kan ons met behulp van de physico-chemische wetten van osmose, diffusie en filtratie een groot deel van het mechanisme van de waterhuishouding verklaren.

De waterhuishouding is toch ten nauwste verbonden met de stoffen, welke erin zijn opgelost, aangezien de osmotische druk van een oplossing wordt bepaald door het aantal aanwezige deeltjes in deze oplossing, in casu de proteïnen en de electrolyten.

In het systeem van de extracellulaire vloeistof spelen nog andere factoren dan alleen het colloïdosmotische drukverschil van het bloedplasma en de

interstitieele vloeistof hun rol ter weerszijde van de capillair membraan. We doelen hier op de hydrostatische druk in de capillairen, de colloïdale hydratiecapaciteit van het interstitieele bindweefsel, maar vooral ook op de capillairmembraan zelve.

Juist bij pathologische vermeerdering van het interstitieele weefselvocht, welke toestand wij klinisch als oedeem kenmerken, bleek de permeabiliteit van de capillairmembraan een uiterst belangrijk mechanisme te zijn. Men neemt aan, dat onder normale omstandigheden deze membraan geringe hoeveelheden eiwit laat passeeren, maar bij een verhoogde doorlaatbaarheid voor plasmaproteïnen veroorzaakt dit een grove dysharmonie in het colloidotische evenwicht tusschen bloedplasma en interstitieele vocht. Deze toestand van de membranogene hypoönkie (**Schade**, ¹¹⁹) **Bendien en Snapper** ¹⁴) is voor het ontstaan van oedeem een van de belangrijkste factoren. Zooals de meeste normale mechanismen in het menschelijk lichaam pas bekend zijn geworden door hun pathologische uitingsvormen, geschiedde ook hier.

De oedeemvloeistof bleek dezelfde samenstelling als het bloedplasma te bezitten, afgezien van een lager eiwitgehalte en kleine electrolytverschillen door het Donnan-evenwicht, hetgeen waarschijnlijk ook geldt voor het normale interstitieele weefselvocht.

Dus ook onder normale omstandigheden moeten wij aannemen, dat de capillairmembranen het water met de daarin opgeloste stoffen laten passeeren, met uitzondering van het plasmaeiwit; wij mogen dus het interstitieele vocht in hoofdzaak beschouwen als een ultrafiltraat van het bloedplasma. Op den evenwichtstoestand tusschen het bloedplasma en het interstitieele vocht doen vele invloeden zich gelden en zij vormen te zamen een ingewikkeld regulatiemechanisme. We onderscheiden hierin den invloed van de klieren met interne secretie, welke hun hormonale werking op de water- en zouthuishouding uitoefenen en waarvan het aangrijpingspunt zowel renaal als extrarenaal zou zijn gelegen.

Daarnaast spelen het circulatie-evenwicht, de mineraalbalans, het zuurbasen evenwicht en vooral de nierfunctie een uiterst belangrijke rol. Voor overzichtelijke samenvattingen over dit mechanisme verwijs ik naar de publicaties van **Peters** ¹⁰⁸), **Boekelman** ¹⁸), **Borst** ^{19/22}) en **Marx** ⁹⁰).

Wij stelden ons de vraag, op welke wijze men zich een inzicht kan verschaffen in die stoornissen van de waterhuishouding als dehydratie en oedeemvorming, welke zich vooral kenmerken door een vermindering en vermeerdering van het extracellulaire watervolume.

Bij de beoordeeling van de waterhuishouding in het lichaam moeten wij deze als onverbrekkelijk verbonden zien met de mineraalstofwisseling.

Uit de onderzoekingen van **Gamble** ^{48/50}), **Darrow** en **Yannet** ^{29/30}) en **Peters** ¹⁰⁸) e.a. kwam toch vast te staan, dat vrijwel alle natrium en chloor van het lichaam in de extracellulaire vloeistof voorkomen, terwijl het kalium en HPO_4 in de samenstelling van het intracellulaire water domineeren. Deze onderzoekers vonden, dat het extracellulaire water een tendens ver-

toonde om het peil van zijn natrium- en chloorconcentratie te handhaven, aangezien het verlies of de toename van natrium en chloor in het lichaam gepaard ging met een verandering van het extracellulaire watervolume. Evenzoo ging het verlies of de toename van het kalium in de cellen gewoonlijk vergezeld van een verandering in het celwatervolume, welke voldoende was om het osmotische evenwicht met het bloedplasma te bewaren. Op grond van de bepaling van de natrium- en kaliumbalans kon men deze schommelingen van het extracellulaire en intracellulaire watervolume berekenen, aangezien deze waterverschuivingen parallel gingen aan de electrolytenbalans. Men kan zich dus oriënteeren over de veranderingen in de hoeveelheid extracellulair water door de opname van natrium en chloor met de uitscheiding hiervan te vergelijken, waarbij het volume van deze waterwisseling overeen zal moeten komen met die hoeveelheid Na en Cl, welke het extracellulaire water in de verhouding van 140 milliaequivalenten Na en 110 milliaequivalenten Cl bevat.

Deze correlatie tusschen water- en electrolytenbalans bleek evenwel niet steeds op te gaan, vooral niet bij pathologische toestanden als dehydratie en oedeemvorming. Bij de afname van het extracellulaire watervolume bij dehydratie zag men namelijk een sterkere uitscheiding van het natrium dan van het chloor, terwijl bij de toename van het extracellulaire watervolume het natrium in sterkere mate gereteneerd werd dan het chloor.

De verklaring van deze discongruentie van water-, natrium- en chloorbalans zoekt men voor het natrium in het skelet, aangezien dit een groot Na-depôt vormt. De celmembranen zijn niet doorgankelijk voor chloor, maar aangezien de erythrocyten normaal feeds een uitzondering op dezen regel vormen, is het niet onmogelijk, dat bij dehydratie een permeabiliteit van de weefselcellen voor chloor ontstaat.

Behalve dat deze zeer omslachtige methodiek van de electrolytenbalans dus vele fouten met zich meebrengt, kan men slechts verschuivingen in de waterhuishouding hiermee registreeren, maar niet bij den patient het totale extracellulaire watervolume bepalen, hetgeen wij ons juist ten doel stelden. Afhankelijk van de bepalingsmethoden vindt men in de literatuur als normale waarde voor het totale gehalte van het lichaamswater 58 tot 68 % van het lichaamsgewicht opgegeven (**Marx** ⁸⁰).

Het extracellulaire watergehalte bedraagt 20 tot 22 %, waarvan het plasmapvolume gemiddeld 5 % en het interstitieele watervolume 15 tot 17 % uitmaken. De gemiddelde waarde van het intracellulaire watervolume blijkt 44 % van het lichaamsgewicht te bedragen (**Câchera** ²⁴).

Deze waarden werden verkregen door orgaananalysen van water- en electrolytgehalte en bleken overeen te stemmen met de getallen, welke de bepalingsmethoden van het extracellulaire watervolume volgens een geheel ander principe opleverden.

Deze berustten namelijk op de verdeling van een intraveneus geïnjecteerde stof, welke zich tot het extracellulaire water beperkt. (**Lavietes, Bourdillon en Klinghoffer** ⁷⁹).

Deze methodiek werd ook door ons toegepast, waarbij de door **Crandall** en **Anderson** ingevoerde bepaling van het extracellulaire watervolume met natriumthiocyanaat het meest geschikt bleek voor klinische toepassing.

Naast dit onderzoek verrichtten wij de proef van **MacClure** en **Aldrich**,⁸⁷⁻⁸⁹⁾ welke namelijk ook een inzicht zou verschaffen in den hydratietoestand van het lichaam. Wij herinneren eraan, dat juist de verschijnselen van een sterke toename of afname van het extracellulaire watervolume zich allereerst kenbaar maken aan de huid. Het subcutane bindweefsel vormt, op de spieren na, toch het grootste waterdepôt in het lichaam, zoodat de veranderingen van het extracellulaire watervolume zich als oedeem of verminderde turgor van de huid manifesteren.

De proef van **MacClure** en **Aldrich** berust nu op het principe, dat men door het aanleggen van een intracutaan vochtdepôt met 0,2 c.c. physiologische NaCl-oplossing en de bestudeering van den resorptieduur van dit depôt, deze veranderingen van het extracellulaire watervolume (en wel in het bijzonder van het interstitieele weefselvocht) op zeer eenvoudige wijze zou kunnen waarnemen.

Wij hebben getracht deze relatie van den resorptietijd van dit intracutane vochtdepôt en de hoeveelheid extracellulaire water, bepaald volgens de thiocyanaatmethode, vast te stellen.

HOOFDSTUK I.

DE BEPALING VAN HET EXTRACELLULAIRE WATER- VOLUME MET NATRIUMTHIOCYANAAT

Het principe van de bepaling van het extracellulaire watervolume moest berusten op het vinden van een in water oplosbare en gemakkelijk diffusieerbare stof, welke aan de volgende vereischten voldeed:

1°: moet zich als natrium of als chloor gedragen en zich dus eveneens beperken tot het extracellulaire water.

2°: mag normaal niet in het lichaam voorkomen.

3°: mag niet of slechts zeer langzaam door het lichaam worden afgebroken.

4°: moet langzaam worden uitgescheiden.

5°: mag niet toxisch zijn.

6°: eenvoudig en quantitatief in het bloed te bepalen.

Greenwald (geciteerd door **Laviates**, **Bourdillon** en **Klinghoffer** ⁷⁹) spoot bij honden natriumsulfaat intraveneus in en vond, dat deze stof zich over 20 % van het lichaamsgewicht verdeelde. Waarmede dus het percentage extracellulaire water ten opzichte van het lichaamsgewicht werd aangeduid. Maar de fouten met deze methode gemaakt, bleken te groot voor klinisch gebruik. **Crandall** en **Anderson** (wier publicatie in de *American Journal of digestive diseases and nutrition* I: 126 : 1934 tot mijn spijt niet bereikbaar bleek te zijn) meenden met het NaCNS, dus natriumthiocyanaat (ook wel natriumsulfocyanaat of natriumrhodanide genaamd) de gezochte reeks eigenschappen te hebben gevonden.

1°. Het CNS-radicaal bleek zich na intraveneuze of perorale toediening te verdeelen over het extracellulaire water en gedroeg zich zelfs in zooverre als chloor, dat het eveneens de erythrocyten binnenging. Deze uitzondering voor de impermeabiliteit van de celmembraan van het CNS konden latere als **Laviates**, **Bourdillon** en **Klinghoffer** ⁷⁹) bevestigen, in tegenstelling tot de Weenske onderzoekers **Molenaar** en **Roller** ⁸⁰). Volgens **Gregersen** en **Stewart** ⁶⁰) beperkt het CNS zich tot een verdeling in het water van de erythrocyten, hetwelk 70 % van het erythrocytenvolume uitmaakt. Deze hoeveelheid erythrocytenwater moet bij de berekening van het extracellulaire watervolume dan in mindering gebracht worden.

Met behulp van de bepaling van de haematocriet en van het plasmavolume kan deze hoeveelheid erythrocytenwater berekend worden.

2°. Het CNS bleek normaal ook reeds in het lichaam voor te komen, zij het in geringe hoeveelheden. Men treft het aan in het bloed, urine, faeces, neussceet, speeksel en zweet, terwijl **Blum** ¹⁷⁾ het CNS aantoonde in de liquor cerebrospinalis en wel dezelfde concentratie als in het bloed. Volgens **Crandall** en **Anderson** komt het CNS in alle gastro-intestinale secreten voor in dezelfde concentratie als in het bloed. De meening van **Blum** ¹⁷⁾ betreffende het CNS-gehalte van de liquor kunnen zij niet deelen; zelfs na het geven van NaCNS vonden zij slechts spoortjes CNS in de liquor. **Stewart** en **Rourke** ¹²⁸⁾ konden geen passage van het CNS naar de liquor vinden, terwijl **Molenaar** en **Roller** ⁹⁶⁾ een uitzondering van dezen regel vonden in 2 gevallen van tuberculeuze meningitis.

Ook in pathologische lichaamsvloeistoffen als punctaten van buik en pleura werd het CNS gevonden. **Stuber** en **Lang** ¹³⁰⁾ toonden het voorts aan in alle organen, doch vooral in de bijnieren, lever, nieren, pancreas, speekselklieren en schildklier troffen zij het hoogste gehalte CNS aan.

Over het ontstaan van het CNS in het lichaam bestaan diverse theorieën. Men neemt een vorming uit purinen of nitrillen aan, afbraak van lichaams-eiwitten, terwijl **Stuber** en **Lang** ¹³⁰⁾ bij dieren een rhodaansynthese demonstreerden. Deze synthese uit zwavel en blauwzuur of uit zwavelolie en rhodaanester bleek onder invloed van een katalyserend ferment „rhodanese” te verlopen. Ook bleek directe opname uit plantaardige voeding en wel voornamelijk uit bieten voor te komen. De normale waarden van het CNS in het bloedserum worden zeer verschillend opgegeven: **Blum** ¹⁷⁾ vond een rhodaanspiegel in het bloedserum variërende tusschen 0,03 en 0,06 mgr% en vermeldt, dat **Bruylant** waarden tusschen de 0,08 en 0,1 mgr% CNS opgeeft. Volgens **Chesley** ²⁵⁾ variëren de CNS-waarden in blancobloed tusschen de 0,38 en 0,92 mgr%. **Schreiber** ¹²¹⁾ meent dat de normale waarden zich bewegen tusschen de 0,025 en 0,04 mgr%. Hij vond evenals **Blum** ¹⁷⁾ een verhooging van de CNS-serumspiegel bij rookers en wel tot 0,15 mgr%; de verklaring hiervan is men tot nog toe schuldig gebleven.

Blum ¹⁷⁾ meent, dat er geen typische afwijkingen in het serumthiocyanaatgehalte bij de diverse ziektebeelden voorkomen, maar **Stuber** en **Lang** ¹³⁰⁾ vonden lage waarden hiervan bij stoornissen van de interne secretie en wel vooral bij Morbus Basedow, waarbij zij een samenhang zoeken met het relatief hoge CNS-gehalte van de schildklier zelf.

Deze laatste onderzoekers vinden in het algemeen veel lagere waarden voor het serumCNS-gehalte dan de overige publicaties vermelden. Zij gebruikten evenwel een geheel andere bepalingsmethode n.l. van **Rupp** en **Schiedt**, welke berust op een voor thiocyanaat specifieke reactie, waarmee het als een complex koper-pyridin-rhodanide $[\text{Cu}(\text{Py})_2 (\text{CNS})_2]$ is te isoleeren. Deze titrimetrische methode levert veel lagere waarden op n.l. tusschen 100 en 200%, dan de methode welke de andere onderzoekers gebruikten.

Stuber en **Lang** ¹³⁰⁾ toonden het CNS zoowel in het plasma als in de erythrocyten aan, waarmee deze specifieke permeabiliteit van de erythrocytenmembranen voor CNS wederom bevestigd wordt.

Berust de gebruikelijke methode van de thiocynaatbepaling op het colorimetrische principe, doordat toevoeging van een ferrizout aan een thiocynaat-houdende vloeistof het oranje-roode $\text{Fe}(\text{CNS})_3$ doet ontstaan, volgens **Stuber en Lang** ¹³⁰⁾ wordt deze reactie sterk beïnvloed door andere factoren o.a. het serumijzer. Zij verklaren hiermede het groote verschil, dat zij vinden voor de normale serumCNS-waarde in vergelijking met anderen.

3°. Het NaCNS wordt niet afgebroken in het lichaam, hoewel mijns inziens de bepaling van de quantitative uitscheiding van het toegediende CNS onnauwkeurig moet zijn, gezien de vele manieren van uitscheiding, welke wij vermeldde.

4°. Het CNS bleek zeer langzaam te worden uitgescheiden, hetgeen bleek uit de bepalingen in de urine door **Schreiber** ¹²¹⁾, die na 2 tot 3 weken de volledige uitscheiding van het toegediende thiocynaat hierin aantoonde. **Robinow en Hamilton** ¹¹³⁾ vonden in de eerste 2 uren na de intraveneuze injectie van NaCNS zelden meer dan 1 % hiervan in de urine uitgescheiden. Volgens **Molenaar en Roller** ⁹⁶⁾ wordt in de eerste 24 uren na de toediening van het NaCNS nauwelijks 5 % en in de eerste week ongeveer 50 % hiervan in de urine teruggevonden.

5°. De toxiciteit van het thiocynaat speelt bij de bepaling van het extracellulaire watervolume geen rol van betekenis, aangezien wij met een doseering van 15 tot 20 mgr. NaCNS per K.G. lichaamsgewicht deze toxische thiocynaat-bloedspiegel niet bereiken. Overigens bleek het NaCNS pas na cumulatie een toxische werking te ontplooiën (**Barker** ⁹⁾), hetgeen alleen wordt bereikt bij de behandeling van hypertensie met natrium- of thiocynaat.

Pauli beschreef reeds in 1903 deze behandelingswijze van hypertensie, welke hij echter verliet wegens de te sterke toxiciteit van het CNS.

Westphal begon evenwel weer in 1927 met deze therapie, welke vooral in Amerika navolging vond, aldus vermeldt **Garvin** ⁵¹⁾.

De optimale therapeutische werkingssfeer van het CNS bij hypertensie ligt volgens **Wald, Lindberg en Barker** ¹³⁵⁾ tusschen de 8 en 14 mgr%-concentratie in het bloedserum.

Barker ⁹⁾ legt den nadruk op de sterke individualiteit in de doseering ter handhaving van vermelde CNS-spiegel. Deze doseering varieert tusschen de 60 en 720 mgr.NaCNS (perorale toediening) per dag en is volgens hem afhankelijk van de thiocynaat-clearance van de nieren. **Blum** ¹⁷⁾ observeerde reeds eerder een CNS-retentie bij nieraandoeningen, in het bijzonder bij schrompelnieren.

Bij een concentratie van 5 tot 10 mgr% CNS in het serum vermeldt **Barker** ⁹⁾ als eerste intoxicatieverschijnselen duizeligheid, moeheid, misselijkheid en algeheele malaise. Zijns inziens zijn deze verschijnselen van geen betekenis en gaan vaak vooraf aan de daling van de bloeddruk. Toename van deze verschijnselen zag hij bij ongeveer 15 mgr%, waarbij zich dan gastro-intestinale bezwaren voegden. Boven de 20 mgr% namen de toxische verschijnselen in hevigheid toe en hij beschrijft hierbij gevallen van een

vasculaire collaps, thrombosis cerebri en toename van tevoren bestaande aanvallen van angina pectoris.

Bij patienten, die 5 tot 10 jaren met Na- of KCNS behandeld waren, trad een chronische intoxicatie op, waarvan anaemie en vermagering op den voorgrond stonden.

Garvin ⁵¹⁾ verwerpt deze behandeling van hypertensie wegens de te geringe marge tusschen therapeutische en toxische dosis. Hij beschrijft 7 gevallen uit de literatuur met een lethalen afloop door deze CNS-behandeling, waaronder zelfs een geval van mors subita na de slechts eenmaal toegediende dosis van 2 gram KCNS. Hij beschouwt dit niet als een kwestie van intoxicatie, doch van idiosyncrasie.

Over de wijze, waarop het CNS de hypertensie zou beïnvloeden, bestaan diverse theorieën. Sommigen meenen, dat het dalen van de bloeddruk een intoxicatie-verschijnsel is. Anderen denken aan een antagonistische werking ten opzichte van de hypercholesterinaemie, op de capillair-permeabiliteit en tenslotte meenen **von Moraczewski** en **Sliwinski** ¹⁰⁰⁾ een verhoogde chlooruitscheiding door verdringing van het Cl. uit de organen door het CNS waar te nemen. In het algemeen is deze CNS-therapie weer verlaten wegens het vrij problematische effect op de bloeddruk en de sterke individuele gevoeligheid voor het CNS.

6°. Aan den eisch van een eenvoudige quantitatieve bepaling kan voldaan worden. Wij vermeldde reeds, dat het principe berust op het ontstaan van het oranje-roode ferri-thiocyanaat, dat gevormd wordt door toevoeging van een ferrizout aan een thiocyanaat-bevattende vloeistof. Van deze verbinding kan men colorimetrisch de corresponderende CNS-concentratie bepalen en hieruit de mate van verdunning van het ingespoten NaCNS berekenen, waarmede dan het extracellulaire watervolume of zooals de meeste Amerikaansche onderzoekers het zooveel juister uitdrukken, het „thiocyanate available water” bekend is.

Het staat nog niet vast of deze oranje-roode kleur berust op de vorming van ferrithiocyanaat, dus $\text{Fe}(\text{CNS})_3$, dan wel op een ijzerdubbelrhodanide en wel $9 \text{ NaCNS} \cdot \text{Fe}(\text{CNS})_3$ (zie **Urbach**) ¹³²⁾.

Deze methode voor het aantoonen van CNS is oorspronkelijk van **Michel**, doch werd vooral door **Reissner** en **Schreiber** ¹²¹⁾ verder uitgewerkt. Deze laatste onderzoekers bepaalden de thiocyanaatconcentratie in het bloedserum, na onteiwitten met trichloorazijnzuur met het Reissnersche reagens. **Ginsburg** en **Benotti** ⁵⁷⁾ werkten evenwel een nieuwe methodiek uit, waarbij deze onteiwitting niet meer noodig was. Zij bedienden zich hierbij van de photoelectrische colorimeter, terwijl **Schreiber**, evenals **Crandall** en **Anderson**, nog de gewone dompelcolorimeter gebruikten (met de daaraan verbonden grove fouten).

Urbach ¹³²⁾ en **Molenaar** en **Roller** ⁹⁶⁾ verrichtten de bepalingen met de Stufenphotometer, terwijl **Gregersen** en **Stewart** ⁶⁰⁾ het gebruik van de spectrophotometer vermeldde.

Wij gebruikten een photoelectrische colorimeter, gecombineerd met een

selectief kleurenfilter, op de wijze door **Ginsburg en Benotti** ⁵⁷⁾ beschreven. De methode van **Ravin** ¹⁰³⁾ met een comparator van verschillende standaardoplossingen was niet nauwkeurig genoeg voor onze doeleinden. Bij de bepaling van de thiocynaat-concentratie in het bloedserum maakten wij naast elkaar gebruik van de methode volgens **Ginsburg en Benotti** ⁵⁷⁾ en van de methode van **Schreiber** ¹²¹⁾, aangepast aan de photoelectrische colorimeter. De keuze tusschen deze twee methoden werd vooral bepaald door de graad van lipaemie van het bloedserum, aangezien dit laatste uitermate storend werkt bij de eerstgenoemde methodiek.

A. De bepaling van het thiocynaatgehalte in het bloedserum volgens **Ginsburg en Benotti**.

De colorimetrische bepaling met de photoelectrische cel berust op het principe, dat bij plaatsing van een cuvet, gevuld met een kleurstofhoudende vloeistof, tusschen een lichtbron en een photoelectrische cel, de concentratie van de kleurstof evenredig is aan de negatieve logarithme van de lichttransmissie, zooals hieronder wordt uiteengezet (zie ook **Gibson en Evelyn**) ⁵⁴⁾.

De lichttransmissie wordt weergegeven door den uitslag van de galvanometer, welke is verbonden met de photoelectrische cel en welke uitslag recht evenredig is met de lichtintensiteit. We meten dus de mate van lichtabsorptie door de kleurstofoplossing, welke absorptie des te grooter is naarmate de concentratie van de kleurstof hoger is. We gebruikten voor onze bepalingen een photoelectrische colorimeter, welke door **Nijveld** ¹⁰³⁾ werd beschreven.

Voegt men een ferrizout in zuur milieu toe aan een oplossing van thiocynaat, dan blijkt de gevormde oranje-roode ferrithiocynaatverbinding een breede band van absorptie in het blauwe gedeelte van het spectrum bij 460 te vertoonen. De lichtbundel in de colorimeter bevat alle kleurcomponenten, waarvan het blauw min of meer sterker geabsorbeerd wordt bij de passage van de ferrithiocynaat bevattende cuvet. Door middel van een blauw kleurenfilter, waarmee alle kleurcomponenten worden tegengehouden behalve het blauw en welk filter men plaatst tusschen de cuvet en de photoelectrische cel, kan men de transmissie van het blauw meten. Theoretisch zou dit filter een maximale transmissie voor het blauw en wel bij 460 m μ moeten bezitten, maar bij de thiocynaatbepaling direct in het serum blijkt het bilirubine een storende factor te zijn, aangezien het FeCl₃-reagens groene oxydatieproducten hiervan doet ontstaan. Deze groene kleur heeft een maximale transmissie bij 520 m μ . Daar de te meten golflengte bij 460 m μ gedeeltelijk geabsorbeerd wordt door deze groene kleurstof, kunnen wij beter in plaats van een blauw nu een groen filter met een maximale transmissie van 520 m μ nemen. Daardoor vervalt de storende werking van deze groene kleurstof.

Bij het optreden van haemolyse in het bloedmonster bleek de absorptieband hiervan gelegen te zijn bij 540, tengevolge waarvan de gemeten extincties verhoogd worden. Dit kan gecorrigeerd worden door aftrek van de extinctie van de blanco, zooals nader beschreven wordt.

De absorptie van het licht door de gele FeCl_3 -oplossing in de blanco is bij het gebruik van vermeld 520 $m\mu$ -filter gering.

Men maakt bij de colorimetrische bepaling met de photoelectrische cel gebruik van de wet van **Lambert-Beer**: n.l. bepaalt men de extincties van een opklimmende concentratiereeks van een kleurstofoplossing, dan behooren deze extincties een rechte lijn te vormen, indien men deze waarden uitzet in een coördinatenstelsel.

De extinctie is de logarithme van het quotient van de transmissies van de blancobepaling en van dezelfde vloeistof met een kleurstof. We kunnen deze verhouding op de volgende manier afleiden:

voor de **kleurstofoplossing** geldt: $E = \log \frac{I_0}{I}$, waarin I_0 de intensiteit van het opvallende licht en I de intensiteit van het doorgelaten licht is;

voor de **blanco** geldt: $E_b = \log \frac{I_0}{I_b}$, waarin I_0 als boven en I_b de intensiteit van het doorgelaten licht voor de blanco is.

Aangezien we voor de berekening van de extinctie van de kleurstofoplossing, E_b in mindering moeten brengen, is deze verhouding als volgt:

$$E - E_b = \log. \frac{I_0}{I} - \log. \frac{I_0}{I_b} = \log. \left(\frac{I_0}{I} : \frac{I_0}{I_b} \right) = \log. \frac{I_b}{I}$$

$$\text{Dus } E_{\text{bepaling}} = \log. \frac{I_b}{I}$$

Met bovenstaande formule, waarin I_b de door de galvanometer uitslag aangegeven lichtintensiteit van de blanco en I de galvanometer uitslag van de kleurstofbepaling vormen, kan men de extincties van elke kleurstofconcentratie berekenen.

Zet men op logarithmisch papier op de verticale as de E -waarden en op de horizontale as de concentraties van de kleurstofoplossingen, dan verkrijgt men door de verbinding van de concentraties met de bijbehorende extincties een rechte lijn, de zg. ijkcurve.

Men kan dan hieruit de onbekende concentratie van een kleurstofoplossing aflezen, indien men van deze kleurstofoplossing de extinctie heeft bepaald. Bij kleurstofbepalingen in serum doen zich een aantal storende factoren voor. We vermeldden reeds, dat lipaemie van het serum een storende fout in de bepaling van de lichttransmissie geeft en wel door versterkte absorptie van het doorvallende licht.

Ook bleek de pH van groot belang te zijn voor de helderheid van het serum. **Ginsburg** en **Benotti** ⁵⁷⁾ zagen, dat de troebeling, welke in het serum optreedt door toevoeging van het FeCl_3 -reagens, het geringste bleek te zijn

bij een pH tusschen 1,30 en 1,95. Een eventueel toch optredende lichte proteinentroebeling wordt gecompenseerd door hetzelfde verschijnsel bij de blanco-bepaling.

De kleurreactie moest trouwens in een sterk zuur milieu verlopen, aangezien de toevoeging van een ferrizout aan thiocynaat-vrij serum in zwak zuur milieu, reeds een licht oranje-roode kleur veroorzaakte door partieele hydrolyse in $\text{Fe}(\text{OH})_3$.

Bovenvermelde voorwaarden worden het beste vervuld door het volgende ferri-reagens: 0,7 gr% $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in 0,2 N.HCl.

We voegen dit aan het serum toe in de verhouding van 2 deelen reagens op 1 deel serum. De wet van de massawerking doet ons verwachten, dat een constante CNS-concentratie een toenemende kleurintensiteit zal veroorzaken met een toenemende concentratie van ferri-ionen. Voor practische doeleinden bleek een concentratie van 0,7 gr% FeCl_3 de maximale kleurintensiteit van een CNS-oplossing te geven.

Vervaardiging van de ijkcurve

We gingen hiertoe uit van een stock-oplossing van NaCNS en gebruikten hiervoor dezelfde 5 % NaCNS-oplossing, welke voor intraveneuze injectie diende bij onze proeven. Hieruit werd de volgende reeks van verdunningen in aqua dest. vervaardigd: 1,5 — 3 — 4,5 — 6 — 7,5 mgr%.

Vervolgens namen wij bij een aantal proefpersonen (aan wie nooit NaCNS was toegediend) door venapunctie 40 c.c. bloed af, voor de bereiding van een aantal stock-sera. Wij plaatsden de centrifugebuizen met bloed, afgesloten door een kurk, gedurende een half uur bij 37° in een broedstoof, waarna de buizen 10 minuten in een ijskast werden gezet. De gecontracteerde bloedkoek liet dan gemakkelijk van de wand los. Vervolgens werd het bloed gedurende een $\frac{1}{2}$ uur op een hoog toerenaantal afgecentrifugeerd, op welke wijze wij steeds een glashelder serum zonder haemolyse verkregen. Ter vermijding van de storende lipaemie bleven de proefpersonen vòòr de venapunctie nuchter.

Aangezien wij voor onze bepalingen een 2-cm cuvet gebruikten, waarvan de inhoud ongeveer 8 c.c. bedroeg, namen wij voor de bepaling van de ijkcurve:

- a 3 c.c. van elk van de bovenvermelde standaardoplossingen
- b 3 c.c. stock-serum
- c 3 c.c. van een 1,4 gr% $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in 0,4 N.HCl-oplossing.

Wij wijzen erop, dat men hierbij niet de blanco met 3 c.c. aqua dest. moet vergeten. Vervolgens werden in de colorimeter de transmissies van deze reeks oplossingen bepaald en wij berekenden de extincties voor de verschillende concentraties volgens de formule:

$$\frac{I}{I - \text{CNS-opl.}}$$

We verkrijgen dan een ijkcurve, welke als een rechte lijn loopt door het

snijpunt van de coördinaten. Voor de concentraties van oplossingen boven de 7,5 mgr% CNS is de extinctie niet meer recht evenredig met de concentratie.

We moeten daarom ervoor zorgdragen bij onze bepaling van het extracellulaire water met NaCNS, deze grens van 7,5 mgr% niet te overschrijden. Door 15 tot 20 mgr. NaCNS per K.G. lichaamsgewicht te geven, blijven we hiermede onder deze grens. Mocht deze toch onverhoopt overschreden worden, dan blijkt bij een verdunning van het serum tot 50 % de methodiek toch nauwkeurige resultaten te geven. Volgens **Gregersen** en **Stewart** ⁶⁰⁾ geeft verdunning van het proteïnegehalte van gekleurd serum tot 20 %, weinig of geen effect te zien op de absorptiespectra van diverse vitale kleurstoffen.

Voor bepalingen van het CNS-gehalte in het bloedserum gebruikten we 3 c.c. serum + 6 c.c. van het 0,7 gr% FeCl₃-reagens en verkregen met deze methode identieke resultaten met de CNS-bepaling volgens **Schreiber** ¹²¹⁾. Met het beschikbare groene kleurfilter, dat een maximale transmissie van 530 m μ bij doormeting met de photoelectrische spectrograaf bleek te bezitten, verkregen we uitkomsten welke volkomen overeenkwamen met die van **Ginsburg** en **Benotti** ⁵⁷⁾, ook wat betreft het verloop van de ijk-curve. In het serum van icteruspatienten met een reactie van Hijmans v. d. Bergh van 12 Eenheden gaf deze methode, ondanks de sterke groene verkleuring door toevoeging van het FeCl₃-reagens, even nauwkeurig de concentratie van het CNS-gehalte aan, als in normaal serum.

Het tijdseffect speelt bij de aflezing van de transmissie een belangrijke rol, aangezien de afname van de originele kleurintensiteit na 10 minuten een fout van 5 % kan geven. In elk geval is deze afname reeds na 5 minuten merkbaar en voor de uniformiteit van hun bepalingen bepaalden **Ginsburg** en **Benotti** ⁵⁷⁾ steeds 3 minuten na toevoeging van het ferrireagens bij het serum de transmissie hiervan, welke werkwijze wij eveneens gevolgd hebben. Ook **Schreiber** ¹²¹⁾ en **Urbach** ¹³²⁾ wezen op dit verflauwingsphenomeen. Deze bepaling direct in het serum heeft een groot voordeel boven die van **Schreiber** ¹²¹⁾, omdat de tijdroovende behandeling van het onteiwitten van het serum met trichloorazijnzuur komt te vervallen.

Het nadeel ervan is de stoornis, welke een lipaemie van het serum kan veroorzaken, maar dit kunnen wij vermijden door de proefpersoon en gedurende en 12 uren vóór de proef een vetloos dieet te laten houden.

B De bepaling van het thiocynaat in het bloedserum volgens de gemodificeerde methode van **Schreiber**

In plaats van een directe bepaling in het serum te verrichten, onteiwit men het thans eerst met 20 % trichloorazijnzuur. Na afname van het bloed door venapunctie, behandelen wij dit volgens de methode op bl. 17 vermeld en brengen hiervan 5 c.c. serum in een centrifugebuis. We voegen hierbij

langzaam 5 c.c. 20 % CCl_3COOH en centrifugeeren vervolgens 10 minuten. Mocht de vloeistof boven het praecipitaat niet geheel helder zijn, dan filtreeren we dit door een hard, snel papierfilter.

Bij 5 c.c. van dit filtraat voegen we 5 c.c. Reissner-reagens, waarbij dezelfde oranjeroode kleur ontstaat als bij de bepaling volgens **Ginsburg** en **Benotti** ⁵⁷). De bepaling van de transmissie hiervan werd steeds na 3 minuten verricht, waarbij door vergelijking met de transmissie van het op dezelfde wijze behandelde blanco-serum, de extinctie berekend wordt.

Het **Reissner-reagens** wordt op de volgende wijze bereid:

Men lost 5 gram $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ op in 50 c.c. aqua dest., voegt 2,5 c.c. geconcentreerd HNO_3 hieraan toe en vult dan aan tot 100 c.c. met aqua dest., waarmee dus een 5 % $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ oplossing verkregen wordt.

We gebruikten voor deze bepaling hetzelfde groene filter met een maximale transmissie van 530 $\text{m}\mu$, waarmede een ijkcurve werd verkregen, welke een recht verloop vertoonde tot 7 mgr% CNS-concentratie en waarboven de curve een gebogen voortzetting liet zien.

Aangezien ook hier een verdunning van het filtraat tot 50 % even nauwkeurige uitkomsten bleek te geven als de eerst beschreven methode, ligt het bereik van deze bepaling tot 14 mgr% CNS-concentratie, hetgeen rijkelijk hoog is, aangezien de toxiciteit van het CNS dan een rol gaat spelen. De **ijkcurve** voor deze bepaling werd op de navolgende wijze gemaakt: Uitgaande van een 5 % NaCNS-stockoplossing vervaardigen we een reeks verdunningen in aqua dest. van de volgende concentraties: 1 — 2 — 4 — 6 — 8 — 10 mgr%. Men heeft hier geen trichloorazijnzuur aan toe te voegen, aangezien dit geen invloed op de kleur van de standaardoplossingen heeft (**Rosenbaum** en **Lavietes**) ¹¹⁶). Men bepaalt de transmissies van 5 c.c. van deze oplossingen na toediening van 5 c.c. Reissner-reagens en berekent hiervan de extincties na bepaling van de transmissie van de blanco-proef. We gebruikten hierbij eveneens een 2 cm-cuvet.

Deze methode geeft identieke resultaten met die van **Ginsburg** en **Benotti** ⁵⁷), welke volgens deze onderzoekers tot op 2 % nauwkeurig is. De storende factor van de serumlipaemie is uitgeschakeld, aangezien de lipoiden neergeslagen worden met de serumproteïnen.

Bij onze proeven verrichtten wij een aantal CNS-bepalingen volgens beide methoden uit dezelfde sera.

Wij vonden bij een reeks patienten volgens de methode van **Ginsburg** en **Benotti** de volgende serum-CNS-waarden: 6,4 — 6 — 6,7 — 3,4 en 4,4 mgr%. Volgens de methode van **Schreiber** bedroegen de overeenkomstige serumwaarden: respectievelijk: 6,35 — 5,9 — 6,8 — 3,4 en 4,45 mgr% CNS, zoodat we hieruit mogen concludeeren, dat deze methoden voldoende nauwkeurige en overeenstemmende resultaten opleveren.

Voorts werd voor het gebruik van elke nieuwe 5%-NaCNS oplossing voor onze proeven ook steeds een nieuwe ijkcurve hiervan verricht. Deze bleek elke keer overeen te stemmen met de ijkcurve, welke wij uit de vorige 5%-NaCNS-oplossing hadden vervaardigd. De bereidingswijze van de

NaCNS-oplossing voldeed dus evenals de vervaardiging van de ijkcurve aan de vereischte nauwkeurigheid.

We merken hierbij nog op, dat in het blancoserumfiltraat een lichte oranje-roode kleur ontstaat door toevoeging van het ferrireagens, evenals wij dit zien in blancoserum bij de andere methode. Waarschijnlijk berust deze kleur op de vorming van ferrithiocynaat uit de sporen CNS, welke het bloed ook normaal reeds bevat. Aangezien zulks echter in dezelfde mate aanwezig is in het serum na belasting met NaCNS, wordt dit geheel gecompenseerd door de blanco-bepaling.

Aangezien men over de **bereidingswijze** van de NaCNS-oplossing weinig vermeld vindt, lijkt het mij wel van belang hier nader op in te gaan.

Molenaar en Roller ⁹⁶⁾ droogden het zeer hygroscopische NaCNS bij een temperatuur van 80° C. en maakten hiervan een 4 % oplossing, welke zij titreerden met een AgNO₃-oplossing.

Deze titer werd later ter correctie in de berekening gebruikt, indien men niet precies een 4% oplossing had vervaardigd.

Wij gebruikten voor ons onderzoek een 5 % NaCNS-oplossing.

Men kan niet volstaan door 5 gram NaCNS zonder meer tot 100 c.c. water op te lossen, gezien de hygroscopische eigenschap van deze stof. Men maakt een oplossing van 10 gram NaCNS tot 100 c.c. en titreert met deze oplossing een oplossing van zilvernitraat met een bekende titer (volgens **Volhard**, in salpeterzuur milieu met ijzer-ammoniak-aluin als indicator). Zodoende kan men de sterkte van de NaCNS-oplossing berekenen en door verdunnen de oorspronkelijke oplossing precies op een sterkte van 5 % brengen.

Voorbeeld:

10 gram NaCNS met water tot 100 c.c. gebracht en hiervan een verdunning gemaakt van 10 c.c. tot 100 c.c. Met deze oplossing in de buret wordt 10 c.c. AgNO₃ van 0,0988 N. in een bekersglas getitreerd. Verbruik van deze NaCNS-oplossing is: 13,33 c.c.

De normaliteit van de verdunde (1 : 10) NaCNS-oplossing is,

$$\frac{10 \times 0,988}{13,33} = 0.07412 \text{ N.}$$

De normaliteit van de oorspronkelijke NaCNS-opl. is dus 0,7412 N.

Het moleculairgewicht van NaCNS is 81, dus 81 gram per Liter is een normaal oplossing, d.w.z. 81 mgr. per c.c. is eveneens een N.opl.

De normaliteit van bovenvermelde oplossing bleek 0,7412 te zijn, zoodat ze per c.c. $81 \times 0,7412 = 60,03$ mgr. bevat. Dit is 6,003 gr. per 100 c.c. Hieruit blijkt, dat het gebruikte NaCNS slechts 60 % NaCNS bevatte en de gemaakte oplossing (10 tot 100 c.c.) dus in werkelijkheid 6 gr. per 100 c.c. inhield. Door te verdunnen kunnen we de verlangde concentratie van 5 % krijgen.

Na bespreking van beide methoden voor de bepaling van het CNS-gehalte in het bloedserum, wil ik thans wijzen op het mechanisme van de diffusie van het NaCNS in het lichaam na intraveneuze injectie van een 5 % NaCNS-oplossing.

Aangezien men in het algemeen aanneemt, dat er een diffusie-evenwicht ontstaat van het NaCNS tusschen het plasmawater en het interstitieele water, kan men uit de bepaling van het CNS-gehalte van het bloedplasma de totale hoeveelheid „thiocyanate available water” berekenen. Wij stellen dit „thiocyanate available water” minus het water van de erythrocyten gelijk aan het volume extracellulaire water.

De allereerste vraag welke zich opwerpt is, wanneer het diffusie-evenwicht als bereikt mag worden beschouwd. De tijd, welke hiervoor benodigd is na intraveneuze injectie van het NaCNS, wordt zeer verschillend opgegeven.

Slechts in weinige publicaties wordt door objectieve gegevens gemotiveerd, waarom een bepaalde tijdsduur voor het diffusie-evenwicht wordt aangenomen. **Stewart en Rourke** ¹²⁸⁾ maakten een verdwijningscurve van het NaCNS na intraveneuze injectie, waartoe in intervallen van 10 minuten bloed voor de serum-bepalingen ontnomen werd. Bij normale personen bleek meestal na 20 tot 30 minuten deze curve een vlakker verloop te gaan vertoonen. De waarde van de serum-CNS-concentratie op dit moment zou het volledige diffusie-evenwicht van het CNS in de extracellulaire vloeistof aanduiden.

Gilligan en Altschule ⁵⁶⁾ gaven hiervoor als normale tijdsduur 1 uur op, doch zij verrichtten geen eigen onderzoek hierover.

Robinow en Hamilton ¹¹³⁾ motiveerden evenmin hun aanname van een diffusietijd van 1 tot 2 uren. Zij vermelden, dat de CNS-uitscheiding in de urine in de eerste 2 uren na injectie zelden meer dan 1 % bedroeg en brachten dit als correctie aan bij de berekening van het extracellulaire water.

Laviates, Bourdillon en Klinghoffer ⁷⁹⁾ vermelden ook niet, waarom zij 2 uur laten verlopen tusschen het moment van de intraveneuze injectie van het NaCNS en de bloedafname voor de CNS-bepaling.

Molenaar en Roller ⁹⁶⁾ namen als routinemethode een diffusietijd van 6 uren aan. Zij zagen geen significante verschillen tusschen de 3- en 6-uurs CNS-waarden bij normale personen. Aangezien in de eerste 24 uur slechts 5 % van het geïnjecteerde NaCNS in de urine werd uitgescheiden, meenden zij dat de CNS-uitscheiding in de eerste 6 uren te verwaarloozen is.

Bij de berekening van het extracellulaire water volgens de CNS-methode is deze fout van geen betekenis in vergelijking met enkele andere foutenbronnen, welke wij later zullen bespreken.

Men moet ermee rekening houden, dat bij pathologische toestanden het moment van diffusie-evenwicht pas veel later dan onder normale omstandigheden bereikt zal kunnen worden.

Gilligan en Altschule ⁵⁶⁾ verrichtten hierover een onderzoek bij sterke

oedeemvorming en transsudatie in abdomen en thorax. Door middel van Southey-tuben werd het oedeemvocht uit het subcutane weefsel verkregen. Zij bepaalden over een periode van 28 uren na injectie van het thiocynaat, telkens tegelijkertijd de CNS-concentratie van het oedeemvocht en het bloed. De maximale CNS-waarde in het oedeemvocht bleek pas na 6 tot 10 uren te worden bereikt. Zij namen daarom als routinemethode bij hun bepalingen van het „thiocyanate available water” bij sterk oedeem, na 12 tot 24 uren het bloed af voor de bepaling van de CNS-concentratie.

Verder onderzochten zij 2 patienten met ascites, bij wie 4 uren na injectie van het NaCNS door ascitespunctie respectievelijk 6 en 7 Liter vocht verwijderd werd. De CNS-concentraties in dit vocht bleken 50 en 55 % van de serumwaarden te bedragen. Zij meenden, dat voor het bereiken van de maximale CNS-waarde in dit transsudaat een langere tijdsperiode noodig was. Deze onderzoekers concludeerden uit hun gegevens, dat de tijd voor het bereiken van het diffusie-evenwicht voor het CNS tusschen het bloed-plasma en het transsudaat, direct evenredig was met het volume van het transsudaat. Tevens verrichtten zij een vergelijkend onderzoek over het eiwitgehalte van deze lichaamsvuchten en hun CNS-concentraties. De waarden van het serum-CNS bleken bij de diffusie-evenwichtstoestand 0 tot 20 % hooger te zijn, dan in het transsudaat.

Dit verschil stond in direct verband met het verschil van het eiwitgehalte in deze vloeistoffen en kon slechts verklaard worden door een binding van het CNS aan de proteïnen.

In het kort samengevat kan men zeggen: des te hooger het eiwitgehalte van het oedeemvocht is, des te hooger CNS-gehalte zal hierin optreden.

Molenaar en Roller ⁸⁶⁾ verrichtten een soortgelijk onderzoek bij oedeem-patienten. Zij zagen bij 2 gevallen van sterke oedeemvorming, dat de maximale CNS-waarde in het oedeemvocht pas na respectievelijk 9½ en 13 uren bereikt werd, waarbij de CNS-concentratie in het oedeemvocht nooit zoo hoog werd als die van het bloedserum. De verschillen tusschen de CNS-waarden van het bloedserum en het oedeemvocht bedroegen respectievelijk 30 en 15 %. Zij komen tot de conclusie, dat slechts de CNS-bepaling uit het oedeemvocht ons het tijdstip van het diffusie-evenwicht kan doen herkennen. Zij meenden, dat de maximale CNS-waarde in het oedeem-vocht afhankelijk is van de eiwitrijkdom van het oedeem; zij bepaalden echter niet het eiwitgehalte hiervan. Wel wezen hun proeven met ultrafiltratie van deze weefselvuchten uit, dat het CNS zich met de eiwitten bind.

Volgens een onderzoek van **Lustig en Botstiber** ⁸⁰⁾ en **Freund** ⁴⁵⁾ bleek het thiocynaat hoofdzakelijk aan de pseudoglobuline fractie van de proteïnen te worden gebonden.

Lavietes, Bourdillon en Klinghoffer ⁷⁹⁾ vonden in transsudaten een 10 % lagere CNS-concentratie dan in het bloedserum. Zij wijzen erop, dat een zuivere bepaling van het extracellulaire watervolume dient te geschieden door de CNS-concentratie in het bloedserum en in het extravasculaire vocht

te bepalen. Indien men alleen uit het serum-CNS het extracellulaire water berekent, dan dient een correctie te worden aangebracht voor het bovenvermelde CNS-verschil. Voor de berekening van het extracellulaire watervolume geven zij de volgende formule:

$$E. W. = \frac{\text{toegediende hoeveelh. NaCNS}}{(\text{serumconc.} \times \text{bloedvolume})} \div \frac{100/110 \times \text{serumconc.}}{\text{serumvolume.}}$$

Het thiocynaat zou niet alleen door de proteïnen worden gebonden, maar ook door de lipoiden.

Peters en Man ¹⁰⁹⁾ toonden in natief serum een lipoid-chloorcomplex aan en gezien de sterke analogie van het gedrag van thiocynaat zochten **Rosenbaum en Laviets** ¹¹⁶⁾ naar een dergelijk lipoid-CNS-complex. Reeds **Lustig en Bolstiber** ⁸⁶⁾ suggereerden het bestaan van een lipoid-CNS-verbinding, doch konden dit niet aantoonen.

Rosenbaum en Laviets ¹¹⁰⁾ vonden evenals **Molenaar en Roller** ⁹⁶⁾, **Laviets, Bourdillon en Klinghoffer** ⁷⁹⁾ in een reeks ultrafiltraten en dialysaten van CNS-houdend menselijk bloedserum, dat de CNS-concentratie in het serum steeds hooger bleek te zijn, dan in het ultrafiltraat of dialysaat. Zij onderscheiden een gebonden en een geïoniseerd CNS, welke met elkaar in evenwicht zijn. Door extractie van het serum met petroleumæther werd het lipoid-CNS bepaald, hetgeen bleek overeen te komen met de hoeveelheid gebonden CNS, welke men met ultrafiltratie bepaalt.

De verklaring van de lagere concentratie van CNS in transsudaten moet dus verklaard worden door de binding van het CNS aan de serumlipoiden. De binding schijnt echter los genoeg te zijn om vernietigd te worden door de praecipitatie van de lipoiden tezamen met de serumproteïnen door trichloorazijnzuur, aangezien hierna quantitatief alle CNS in het serum wordt aangetoond.

Theoretisch zou men eerst een ultrafiltraat uit het bloedserum moeten maken en hiervan de CNS-concentratie bepalen, alvorens men het extracellulaire watervolume zou mogen berekenen uit de verdunning van het geïnjiceerde NaCNS in het bloedserum. Maar in het lichaam zal de permeabiliteit van de capillairwanden voor eiwit bij ziekelijke toestanden een onberekenbare factor blijken te zijn, indien men geen oedeemvocht voor een CNS-bepaling kan verkrijgen.

De berekening van **Laviets, Bourdillon en Klinghoffer** ⁷⁹⁾ staat hierdoor op losse schroeven, want de CNS-concentratie van het bloedserum en een transsudaat verschillen zeker niet steeds precies 10 %.

Rosenbaum en Laviets ¹¹⁶⁾ wijzen op de geringe discrepantie van de CNS-waarden tusschen colloidarme transsudaten en hun ultrafiltraten. Zij gebruikten de factor 0,95 voor het Donnaneeffect als correctie n.l.:
(CNS/L in het serumwater) — (CNS/L in ultrafiltraat × 0,95) = CNS/L gebonden in serumwater.

De meeste onderzoekers vermelden deze binding van het CNS aan de proteïnen of lipoiden, maar we vinden in hun berekening van het extracellulaire watervolume vrijwel nooit deze correctiefactor aangebracht, behalve bij **Laviets c.s.** ⁷⁹⁾. We wezen er reeds op, dat de grootte van deze factor ons inziens te sterk wisselt om nauwkeurig bepaald te kunnen zijn en gebruikten haar dan ook niet bij onze berekeningen.

De gevonden waarde van het extracellulaire watervolume, bepaald volgens de thiocyanaatmethode, bij normale personen wordt opgegeven als variërend binnen ruime grenzen: **Cachera** ²⁴⁾ geeft als gemiddelde norm hiervan 22 % van het lichaamsgewicht op, te onderscheiden in het plasma-volume en interstitieel water, respectievelijk 5 en 17 % van het lichaamsgewicht.

Laviets, Bourdillon en Klinghoffer ⁷⁹⁾ vonden, dat het CNS-radicaal zich verdeelde over 24 % van het lichaamsgewicht en door 2 % hiervan af te trekken voor de verdeling van het CNS in het water van de erythrocyten, komen zij tot hetzelfde getal als **Cachera**.

Crandall en Anderson, die toch ook al vonden, dat het CNS de erythrocyten binnendringt, komen tot een gemiddeld extracellulair watervolume van 20—24 % van het lichaamsgewicht, dus tot dezelfde waarde. Zij meenden evenwel, dat het extracellulaire water een nauwere correlatie met het lichaamsoppervlak dan met het lichaamsgewicht vertoont en geven als gemiddelde waarde ten opzichte van het lichaamsoppervlak: 9,5 L/M².

Robinow en Hamilton ¹¹³⁾ bepaalden het extracellulaire watervolume bij kinderen en komen tot de volgende conclusie: het „thiocyanate available water” neemt toe met den leeftijd, indien berekend volgens het lichaamsoppervlak en neemt af, indien berekend volgens het lichaamsgewicht.

Hoewel zij geen absolute waarden opgeven, speelt de relatieve afname van het lichaamsoppervlak met den leeftijd in deze verhouding een belangrijke rol. In het algemeen vindt deze berekening ten opzichte van het lichaamsoppervlak in het meerendeel van de publicaties weinig toepassing.

Molenaar en Roller ⁸⁶⁾ geven niet de waarde van het extracellulaire watervolume op, maar van het interstitieel water. Aangezien zij niet konden aantonen, dat het thiocyanat de erythrocyten binnendringt, berekenden zij dit interstitieel watervolume door het plasmavolume af te trekken van het thiocyanat bereikbare water en vonden als gemiddelde waarde hiervan 20 tot 25 % van het lichaamsgewicht. Indien men het plasmavolume ongeveer op 5 % van het lichaamsgewicht berekent, zijn de door hun gevonden waarden van het extracellulaire water, die dan dus 25—30 % van het lichaamsgewicht zouden bedragen, belangrijk hooger dan van de bovenvermelde onderzoekers.

Natuurlijk werd deze thiocyanaatmethodiek ook toegepast in gevallen van sterke stoornissen van de extracellulaire waterhuishouding zoals oedeemvorming of dehydratie.

Molenaar en Roller ⁹⁶⁾ gingen bij gedecompenseerde corpatienten met sterke oedeemvorming na of bij vermindering van het oedeem een overeenkomstige vermindering van het interstitieele watervolume ten opzichte van de gewichtsafname, met het thiocynaat was aan te toonen. Door middel van de CNS-bepaling ook in het oedeemvocht, bleek de methode tot op 3 % nauwkeurige resultaten op te leveren.

Merkwaardig genoeg bleek na het totale verdwijnen van het oedeem bij een hartlijder, het interstitieele watervolume toch nog veel groter dan normaal te blijven en zelfs na de meest intensieve therapie en goede compensatie keerden de normale verhoudingen niet meer terug.

Volgens **Roller** ¹⁴⁾ moeten we twee mogelijkheden als verklaring hiervan zien:

1. hij denkt aan een beschadiging van de parenchymcellen door de toediening van NH_4Cl , waardoor het CNS de cellen kan binnendringen en dus ook intracellulair water aanwijst.
2. ofschoon niet bewezen is, dat bij oedeem ook de parenchymcellen waterrijker zijn, vraagt hij zich af, in hoeverre als gevolg van het oedeem een secundaire celfunctie-stoornis optreedt. Dit laatste zou v.n.l. bestaan uit een stoornis in de „gerichte permeabiliteit” van de celmembranen en tengevolge hiervan zou een binnendringen van de interstitieele vloeistof in de cellen mogelijk worden.

Deze z.g. „troebele zwelling” is een theorie van **Eppinger** ³⁶⁾, waarmee de onderzoekers over het latente oedeem een nieuw probleem rijker zijn geworden.

Deze stoornis in de gerichte permeabiliteit neemt hij niet alleen bij cardiaal oedeem, maar ook bij nieraandoeningen aan.

Molenaar en Roller ⁹⁶⁾ vermeldten een geval van subacute glomerulonephritis met sterke oedeemvorming en hydrothorax, waarbij de patient 21 K.G. in lichaamsgewicht was toegenomen en thans 96 K.G. woog. Het interstitieele watervolume bedroeg, met de CNS-methode bepaald, 68 Liter. Bij het oorspronkelijke normale lichaamsgewicht van de patient behoorde een interstitieel watervolume van 17 Liter. Men moet hieruit wel concluderen, dat de toename van het lichaamsgewicht niet equivalent is aan de hoeveelheid interstitieel water, welke door het CNS wordt aangeduid. Het CNS zou dus ook intracellulair water moeten weergeven en de cellen zijn binnengedrongen.

Volgens deze onderzoekers zou ook bij dehydratie het CNS de cellen binnendringen. Bij een geval van sterke uitdroging bij pylorusstenose vonden zij een normaal interstitieel watervolume. Aangezien men dit toch niet aannemelijk mag achten, moet de verklaring hiervan gezocht worden in het optreden van een doorlaatbaarheid van de celmembranen voor CNS.

Verder deelden zij over een geval van parenchymateuze icterus mede, dat hierbij ook een dergelijke vervaging van de celgrenzen voor het CNS op-

trad. **Laviates** c.s. ⁷⁸⁾ vonden bij een 4-tal gevallen van ver voortgeschreden nier-insufficiëntie zonder oedeemvorming een verhoogd extracellulaire watervolume, n.l. 30 tot 45 % van het lichaamsgewicht.

Zij verklaren deze bevindingen niet volgens de theorie van **Eppinger** ³⁶⁾, maar geven hiervan de volgende interpretatie: „indicating an extreme degree of cellular wastage with replacement by interstitial fluid”.

Stewart en Rourke ¹²⁸ vonden bij een 16-tal patienten na operatie in aethernarcose een afname van het plasmavolume en een duidelijke en constante toename van het interstitieele vochtvolume, waarvoor zij geen verklaring konden geven.

Men zou kunnen denken aan waterverplaatsingen uit de bloedbaan naar het interstitium bij shock, maar elk verschijnsel van shock ontbrak.

De toename van het interstitieele watervolume bleek trouwens veel grooter te zijn, dan de afname van het plasmavolume.

Een verplaatsing van het intracellulaire water naar het interstitieele vocht zou de verklaring van dit probleem kunnen vormen, maar de kaliumconcentratie van de extracellulaire vloeistof bleef onveranderd.

Robinow en Hamilton ¹¹³⁾ zagen met hun proeven over experimenteele shock met histamine bij honden geen verschillen in het extracellulaire watervolume optreden. Toch uitten deze onderzoekers zich in den geest van **Molenaar en Roller's** publicatie, als zij de vraag opwerpen of het thiocynaat in bepaalde omstandigheden voor andere cellen toegankelijk kan worden, dan alléén voor de erythrocyten. De soms voorkomende zeer hoge waarden voor het extracellulaire watervolume bij nephrosen en nephritiden, welke niet in verhouding stonden tot de graad van oedeem, zouden hierop wijzen. Mocht zulks voor het CNS gelden, dan zou dit mogelijk ook voor het natrium en chloor het geval zijn, waardoor het functioneele verschil tusschen intra- en extracellulaire water zou verdwijnen.

Bij experimenteele dehydratie zag **Cachera** ²⁴⁾ een toename van het interstitieele water ten koste van het intracellulaire water; evenwel leverde een onderzoek van **Mellors, Muntwijler, Mautz en Abbott** ⁹²⁾ een afname op van het interstitieele watervolume bij experimenteele dehydratie.

Zij concludeerden tot een bijdrage van het vloeistofverlies van de extracellulaire ruimte, zoowel door het interstitieele water als door het plasma-water, zij het door dit laatste in geringere mate.

De bevinding van **Gamble en MacIver** ⁵⁰⁾ konden zij niet bevestigen. Deze onderzoekers legden bij proefdieren een pancreasfistel aan, waarbij het voortdurende verlies van natrium, chloor en water uit deze fistel tot den dood leidde. Het waterverlies ontstond voornamelijk uit het extracellulaire water. In het beginstadium van de dehydratie handhaafden het volume en de samenstelling van het bloedplasma zich ten koste van het interstitieele water.

Volgens **Mellors** c.s. ⁹²⁾ vermindert evenwel ook het plasmavolume direct bij dehydratie.

De tegengestelde bevindingen van **Cachera** ²⁴⁾ en **Mellors** c.s. ⁹²⁾ zijn te

verklaren door de methode van dehydratie, welke zij gebruikten. **Cachera** ²⁴⁾ injecteerde intraveneus hypertonische zoutoplossing, waardoor **Darrow** en **Yannet** ²⁹⁾ en **Eichelberger** en **Hastings** ³³⁾ een toename van het extracellulaire water en een afname van het intracellulaire water zagen optreden. **Mellors c.s.** ⁹²⁾ gebruikten intraperitoneale isotonische glucose-oplossing, hetgeen juist een verschuiving van het extracellulaire water naar de cellen teweegbrengt. Juist het peil van de extracellulaire electrolyten is een essentiële reguleerder voor de hydratatie van de cellen volgens **Darrow** en **Yannet** ²⁹⁾; door een sterk verlies aan electrolyten van het plasma en interstitiele vloeistof naar de glucose-oplossing in het abdomen zien we een verplaatsing van het extracellulaire water naar de weefselcellen. We kunnen echter bij dehydratie door hevig braken, diarrhoe of transpireeren, waarbij toch ook een sterk verlies aan electrolyten voorkomt, niet een vergroting van het extracellulaire watervolume verklaren door bovenvermelde bevindingen, aangezien het juist hierdoor verminderd zou moeten zijn.

De verhoogde waarden bij dehydratie door water- en zoutverlies met de CNS-methode gevonden, zullen dus toch teruggevoerd moeten worden tot de stoornis van de gerichte permeabiliteit van de celmembraan (volgens **Eppinger's** ³⁶⁾ theorie) voor het thiocynaat.

Met deze eigenschap van het thiocynaat bij een gestoorde celfunctie door dehydratie, wordt de bepaling van het extracellulaire watervolume volgens de CNS-methode bij sterk uitgedroogde patienten een dubieuze kwestie. Men vraagt zich af, bij welke graad van dehydratie deze permeabiliteitsstoornis van de celmembraan gaat optreden, op welke vraag mijns inziens moeilijk een antwoord te vinden is.

Tevens dringt zich de gedachte op, of het thiocynaat ook bij normale hydratietoestand inderdaad ook extracellulair blijft.

Lavietes c.s. ⁷⁸⁾ verrichtten hiervoor een vergelijkend onderzoek van het gedrag van sucrose, natriumsulfaat en natriumthiocynaat. Zij kwamen tot de conclusie, dat deze drie stoffen zich over een gelijk volume lichaamswater verdeelen. De uitsluitend extracellulaire verspreiding van de sucrose en het SO_4 accepteren zij zonder voorbehoud, temeer daar deze stoffen niet de erythrocyten binnendringen. Rekent men de verdeeling van het CNS in het water van de erythrocyten niet mee, dan mag het analoge gedrag van het CNS ten opzichte van deze 2 andere stoffen als bewijs gelden voor de extracellulaire verdeeling van het CNS.

Dat men als routinemethode echter niet de sucrose of het Na_2SO_4 gebruikt voor de bepaling van het extracellulaire watervolume, berust op de nadeelige eigenschappen van deze stoffen voor deze bepaling, aangezien zij zich te langzaam verdeelen en te snel worden uitgescheiden.

Bij excessieve transsudatie zal dit gedrag een te groote fout in de bepaling veroorzaken.

Kaltreider, **Meneely**, **Allen**, van **Voorhis** en **Downing** ⁶⁹⁾ bedachten een zeer ingenieuze variatie van de NaCNS-methode. Zij vergeleken het extracellulaire watervolume, dat toegankelijk was voor de verdeeling van radioactief natrium en voor CNS. Het gemiddelde voor de „sodiumspace” bleek

26,5 % van het lichaamsgewicht te bedragen en iets grooter te zijn dan het door thiocynaat aangegeven extracellulaire watervolume. Voorts zagen zij een binnendringen van het radioactieve Na in de subarachnoidale ruimten in tegenstelling tot het CNS.

Evenals **Crandall** en **Anderson** meenen zij, dat de hoeveelheid „available fluid” in nauwere verhouding staat tot het lichaamsoppervlak dan tot het lichaamsgewicht.

Het is echter duidelijk, dat deze methode met het radioactieve Na, hetgeen verkregen wordt door het NaCl te bombardeeren met deutronen, voor klinisch gebruik geen toepassing kan vinden.

HOOFDSTUK II

DE BEPALING VAN HET PLASMAVOLUME MET EVANS BLUE

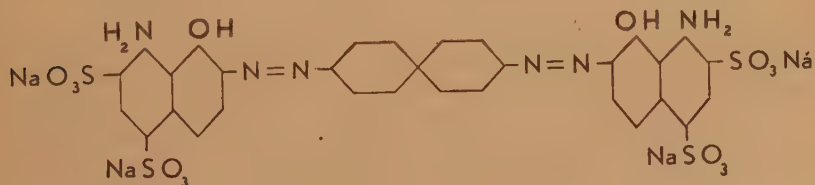
De bepaling van het plasmavolume is een onvermijdelijke handeling bij ons onderzoek over het extracellulaire watervolume. Niet alleen dient het plasmavolume bekend te zijn voor de berekening van het thiocynaat, dat zich in het water van de erythrocyten verdeelt, maar ook de hoeveelheid interstitieel water kan slechts met behulp van het plasmavolume berekend worden.

De meeste publicaties over het extracellulaire water vermelden een combinatie met de plasmavolume-bepaling met de kleurstof Evans blue.

Uitzonderingen hierop vormen **Robinow** en **Hamilton** ¹¹³⁾ met het gebruik van briljant vitaal rood en **Molenaar** en **Roller** ⁹⁶⁾, die met de CO-methode het totale bloedvolume maten en vervolgens het plasmavolume berekenden uit de haematocrietwaarde.

Wij gebruikten eveneens dit Evans blue, een azoverbinding welke door **Gibson** en **Evans** ⁵³⁾ werd toegepast voor een spectrophotometrische bepaling van het plasmavolume. Deze methode werd verbeterd door het gebruik van de photoelectrische colorimeter hiervoor door **Gibson** en **Evelyn** ⁵⁴⁾. Het principe van deze methode berust op de verdunning van de intraveneus geïnjecteerde kleurstof in de bloedbaan, welke kleurstof gedurende den tijd, welke voor een grondige vermenging noodig is, niet of slechts zeer weinig uit de bloedbaan treedt. Men zocht naar een grootmoleculaire verbinding, welke niet toxisch mocht zijn en niet door een geringe haemolyse in de serumbebaling gestoord werd, zooals b.v. congorood.

De vermelde kleurstof Evans blue of T. 1824 (door de Kodak Company vervaardigd) voldeed aan bovenvermelde eischen. De structuurformule ziet er als volgt uit:



Gibson en Evans ⁵³⁾ maakten een verdwijningscurve door na de injectie van een bekende hoeveelheid Evans blue, in intervallen van 3 à 4 minuten bloed af te nemen voor de kleurstofconcentratie-bepalingen in het serum. Verricht men dit gedurende een periode van een half uur of langer, dan ziet men eerst een snelle daling van de kleurstofconcentratie, waarna de curve een zeer geleidelijke daling laat zien. Zij bepaalden het plasmavolume door dit te baseeren op een waarde, welke verkregen werd door extrapolering van de verdwijningscurve naar den tijd van injectie. Dit geeft nl. de theoretische kleurstofconcentratie, indien alle kleurstof vermengd zou zijn met het circuleerende bloed, alvorens eenige kleurstof uit den bloedstroom is verdwenen.

Deze verdwijning geschiedt volgens hen door phagocytose van het reticulo-endotheliale stelsel. Zij konden de kleurstof niet aantoonen in de urine, noch in oedeemvocht, pleuravocht, ascitesvocht of liquor cerebro-spinalis. De vermengingstijd van het Evans blue met het circuleerende bloed bleek ten nauwste samen te hangen met de circulatiesnelheid, hetgeen de versnelde vermenging bij hyperthyreoidie en de vertraagde vermenging bij decompensatio cordis uitwees.

Bij normale personen bedroeg de vermengingstijd ongeveer $7\frac{1}{2}$ minuut. Deze directe methode is echter zeer bewerkelijk en vereischt trouwens een te groot aantal venapuncties, aan welk laatste euvel de gecombineerde bepaling van het thiocynaat-bereikbare water toch al lijdt.

We gebruikten de modificatie, welke **Lopes Cardozo** ⁸³⁾ beschrijft en welke men de indirecte methode noemt. De gemiddelde verdwijning van het Evans blue uit de bloedbaan bleek in het eerste uur na injectie 6 % te bedragen, zoodat men bij het aannemen van een constanten vermengingstijd van 30 minuten, als correctie 3 % van de gevonden serumkleurstofconcentratie erbij moet optellen. Hij wijst op de onmogelijkheid om met zekerheid volgens deze procedure, de werkelijke verdwijning in het eerste halve uur vast te stellen, maar toch verkreeg hij op deze wijze zeer fraaie resultaten.

De tijdsperiode tusschen intraveneuze injectie van de kleurstof en de bloedafname voor de bepaling werd op 30 minuten bepaald, omdat dan ook bij zwaar gedecompenseerde hartpatienten een volledige vermenging ervan was aan te nemen.

Lopes Cardozo ⁸³⁾ gebruikte voor deze bepaling 5 à 7 c.c. van een 3 % oplossing van Evans blue, waarbij de berekening van het plasmavolume door de volgende verhouding is weergegeven:

$$\text{plasmavolume} = \frac{\text{aantal mgr. ingespoten kleurstof}}{\text{serumkleurstofconcentratie (in mgr/L) na 30 min.} + 3 \% \text{ als correctiefactor.}}$$

De bepaling van deze kleurstofconcentratie in het bloedserum met de photo-electrische colorimeter berust op hetzelfde principe, dat wij beschreven op bl. 12.

De concentratie van een kleurstof is evenredig aan de negatieve logarithme van de lichttransmissie. Maken we weer gebruik van de wet van Lambert-Beer, dan zullen, bij gebruik van het goede kleurenfilter, de extincties van een opklimmende reeks van concentraties van deze kleurstof een rechte lijn moeten vormen.

De absorptieband van het Evans blue ligt in het geel van het spectrum n.l. bij $620\text{ m}\mu$, hetgeen wil zeggen dat Evans blue speciaal de gele kleurcomponent van de doervallend lichtbundel absorbeert. Des te sterker de concentratie van onze kleurstof is, des te sterker wordt het geel geabsorbeerd. Ter bepaling van de lichttransmissie moeten alle kleurcomponenten door het kleurenfilter worden tegengehouden, behalve het geel zoodat het filter een maximale transmissie bij $620\text{ m}\mu$ moet bezitten (zie ook Gibson en Evelyn⁵⁴).

Inderdaad bleek ons beschikbare geelfilter bij doormeting met de photo-electrische spectrograaf precies deze vereischte maximale transmissie te bezitten. Wij vervaardigen een ijkcurve, door de extincties te berekenen van de volgende concentratiesreeks van Evans blue, opgelost in aqua dest.: 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 mgr/L.

We vergeten hierbij niet de transmissie van de blanco met alleen water te bepalen, welke noodig is voor de berekening van E.

Maken we een dergelijke ijkcurve van Evans blue in physiol. zoutoplossing, verdund met gelijke hoeveelheden stock-serum, dan krijgen we precies dezelfde extincties als bij de overeenkomstige concentraties van Evans blue in water, wanneer we deze betrekken op een blanco van gelijke deelen serum en phys. zoutopl.

De wet van Lambert-Beer bleek op te gaan tot een concentratie van 4,5 mgr/L, zoodat we met de bepaling van het plasmavolume met Evans blue ervoor moeten zorgdragen onder deze waarde te blijven. Bij volwassenen bedraagt het plasmavolume 2 à 3 Liter, zoodat we bij onze proefpersonen 8 tot 10 mgr. Evans blue inspoten, hetgeen afhankelijk was van een te verwachten klein of groot plasmavolume.

In plaats van een 3 $\frac{0}{100}$ oplossing gebruikten wij een 1 $\frac{0}{100}$ oplossing van Evans blue, waarmee ons inziens een geringere fout bij de doseering in een geijkte injectiespuit ontstaat.

De oplossing moet men in het donker in een ijskast bewaren en bleek in steriele fleschjes, afgesloten door gummi-dopjes, ongeveer 2 maanden houdbaar. We zagen bij het gebruik van een te oude oplossing enkele malen onaangename bijverschijnselen als koude rillingen ontstaan, welke waarschijnlijk berustten op uitvlokking van deze colloïdale suspensie. De toxiciteit van het Evans blue is van geen beteekenis bij de gebruikelijke doseering.

Aangezien de uitslagen van de galvanometer te geringe verschillen lieten zien, tusschen het gekleurde serum en de blanco met een 1 c.m. cuvet, gebruikten we een 2 cm cuvet, welke ongeveer 8 c.c. inhoud heeft. We hebben dus elke keer ongeveer 20 c.c. bloed noodig voor onze bepaling.

De bereiding van het serum uit het bloedmonster geschiedt op de wijze, welke op bl. 17 werd beschreven. Met nadruk zij erop gewezen, dat met

een minimum aan stuwning het bloed uit een armvena moet worden ontnomen en door het afnemen van het bloed met een spuit vaak storende haemolyse optreedt. Ook moet men het bloed voor de kleurstofbepaling na 30 minuten uit de andere arm ontnemen, als degeen waarin de kleurstof wordt ingespoten. Overigens geldt voor deze bepaling als voor alle colorimetrische bepalingen in serum, dat men de storende lipaemie moet vermijden door het geven van een vetloos dieet.

Bepaling van de Haematocriet

Hiervoor is 2 à 3 c.c. bloed opgevangen in heparine voldoende. Heeft men geen heparine ter beschikking, dan neme men: 0,8 gr. K-oxalaat + 1,2 gr. NH₄-oxalaat in aqua dest. opgelost tot 100 c.c.; van dit mengsel een $\frac{1}{2}$ c.c. in een buisje indampen, zoodat 10 mgr. oxalaat als poeder op den bodem hiervan ligt. Voeg hierbij 5 c.c. bloed, met welke oxalaat-verhouding geen verandering in de grootte van de erythrocyten optreedt. We gebruikten gewone haematocrietpipetten en centrifugeerden gedurende een half uur op 3000 toeren per minuut.

HOOFDSTUK III

DE PROEF VAN MACCLURE EN ALDRICH

MacClure en **Aldrich** ⁸⁷⁾ publiceerden in 1923 hun „intradermal salt solution test”, waarvan het principe berustte op de praesuppositie, dat bij oedeemvorming de weefsels actief en niet passief het water opnemen. Hierbij verwijzen zij naar de theorie van **Fischer** ³⁹⁾, die bij oedeemvorming een verhoogde affiniteit der weefselcolloïden voor water aanneemt.

Met een fijne naald spoten zij intracutaan 0,2 c.c. 0,8 % NaCl-oplossing in op de buigzijde van de onderarm en op de laterale voorzijde van het onderbeen, waarbij zij meenden, dat de bestudeering van de resorptietijd der aldus in de huid gevormde verhevenheid, een aanwijzing zou geven voor de aviditeit voor water.

De resorptietijd van deze intracutane vochtdepôts bleek bij normale personen te varieeren tusschen de 50 en 80 minuten, terwijl bij oedeempatienten een aanmerkelijk kortere resorptietijd werd gevonden. Hierbij bleek de resorptietijd ruw geschat omgekeerd evenredig te zijn met de graad van oedeem ter plaatse van de injectie.

Ongeacht de oorzaak van het oedeem verliep de resorptie van het intracutaan geïnjecteerde vocht bij palpatoir oedeem van enkele seconden tot 17 minuten. Evenwel kon bij oedeempatienten op die plaatsen, waar geen oedeem kon worden aangetoond, zooals bijv. op de arm, toch ook vaak een verkorte R.T. optreden. (N.B.: We gebruiken voortaan R.T. als afkorting voor de resorptietijd van het intracutane vochtdepôt.)

Belangrijk bleek vooral, dat de verkorting der R.T. vaak voorafging aan de klinische manifestatie van oedeemvorming, terwijl ook omgekeerd bij oedeemresorptie reeds enkele dagen vooraf een tendens tot de terugkeer naar een normale R.T. werd waargenomen.

In het bijzonder hechtten de schrijvers dan ook waarde aan hun proef voor het vaststellen der z.g. prae-oedemateuze phase der weefsels. Ook meenden zij de prognose van oedeempatienten, met cardiale of nephrogene afwijkingen, uit de R.T. te kunnen aflezen, indien men deze proef tenminste over een voldoende lange periode telkens herhaalt.

Voorts vonden zij de op de onderarm verrichte proef een betrouwbaarder inzicht geven in het watermetabolisme, dan de proef op het onderbeen, aangezien deze laatste sterker onderhevig is aan locale invloeden tengevolge van een eventuele circulatiebelemmering.

Tot zoover de bevindingen van **MacClure** en **Aldrich** ⁸⁷⁻⁸⁹), welke veel navolging, maar ook veel critiek ondervonden.

De techniek van deze proef, welke in de Fransche literatuur als test d'hydrophilie en in de Duitsche publicaties als Quaddelprobe betiteld wordt, is betrekkelijk eenvoudig: men neme een tuberculine spuitje, waarmee gemakkelijk 0,2 c.c. is te doseeren en gebruike een naald voor intracutane injectie no. 18 of 20. Draag ervoor zorg, dat de punt van de naald door de huid heen zichtbaar is; men voelt na eenige oefening aan de weerstand bij injectie, dat men inderdaad intracutaan inspuit.

Nadel ¹⁰¹) wees erop, dat iets te diep insteken van de naald (hoewel nog intracutaan) reeds verschillen van 10 à 15 minuten in de R.T. veroorzaakt. Verricht daarom de proef steeds in duplo 2 cm. van elkaar en neem als uitkomst de gemiddelde waarde.

Ook gelukt het bij sterke oedemen niet steeds om intracutaan een artificieel circumsript oedeem te spuiten, waarop **Guggenheimer** en **Hirsch** ⁶¹), maar ook reeds **MacClure** en **Aldrich** ⁸⁸) wezen en zulks verklaarden door de directe injectie in de oedemateuze weefselspeten, temeer daar men bij sterk oedeem soms het oedeemvocht ziet wegloopen door de punctieopening.

Men vraagt zich af, waarom deze laatste onderzoekers dan toch hardnekkig aan het begrip „weefselaviditeit voor water” vasthielden, als verklaring der verkorte R.T. bij oedeem.

We kunnen dan ook in de publicaties der verschillende onderzoekers steeds weer twee meeningen over het mechanisme der proef terugvinden en wel: 1^o: de verhoogde weefselaviditeit voor water als verklaring der verkorte R.T.

2^o: een zuiver mechanische verklaring, berustende op de verwijding van het spleetruimtesysteem der subcutis, hetgeen bij een verhoogd watergehalte van het subsutane weefsel optreedt.

Over de normale waarden der R.T. bestaan sterk uiteenlopende meeningen, waarbij men zich verwondert over de nauwkeurigheid, waarmede de diverse onderzoekers het eindpunt der resorptie dezer proef meenen te kunnen bepalen. Mijn ervaring is, dat men het resorptie eindpunt des te nauwkeuriger kan bepalen, des te korter de R.T. is of zooals **Kostyal** ⁷³) het uitdrukt: de foutengrens is relatief en is des te grooter, naarmate de R.T. langer is.

Bij het toenemen van de duur der R.T. neemt de waarnemingsfout bij het bepalen van de volledige nivelleering der intracutaan gespoten verhevenheid, door de steeds vagere grens dus sterk toe en mag men rekenen op minstens 10 minuten verschil, indien men zijn bevindingen laat controleeren. In het algemeen is men het erover eens, dat de R.T. zich palpatoir het beste laat bepalen, aangezien lichte veranderingen van de huidskleur ter plaatse van de injectie storend op een visuele waarneming werken.

Wel hebben **Guggenheimer** en **Hirsch** ⁶¹), **Louvel** en **Tisserand** ⁸⁴), evenals **Bauer**, **Medvei** en **Schächter** (geciteerd door **Medvei** en **Lehndorff** ⁹¹) getracht het subjectieve element der palpatie te omgaan door toevoeging van kleurstoffen aan de in te spuiten vloeistof (n.l. phenolsulphonphtaleïne

of methyleenblauw), doch hierbij traden zeer inconstante waarden op, tengevolge van de ongelijkmatige diffusie van kleurstof en vloeistof.

Labbé, Violle en Azérad ⁷⁷⁾ meenen op enkele minuten nauwkeurig de R.T. te kunnen bepalen, maar **Kostyal** ⁷³⁾ meent een afleesfout van minstens 5 minuten te maken. Het door het insteken van de naald veroorzaakte reactie-infiltraat en volgens **Chevallier en Stiffel** ²⁶⁾ de locale huidreactie op de ingespoten zoutoplossing, spelen ons bij de palpatie vaak parten. Hoewel na eenige oefening de resorptietijden der duplobepalingen van deze proef elkaar weinig ontloopen, wijzen **Leonhardt** ⁸⁰⁾ en **Beck** ¹²⁾, evenals **Frenkiel en Mandels** ⁴⁴⁾ op de variaties der R.T. op diverse dagen bij denzelfden normalen proefpersoon bepaald.

De hier volgende waarden van de R.T. worden dan ook binnen ruime grenzen aangegeven, waarvan men dan het gemiddelde als norm aanneemt:

Govaerts en Bernard ⁵⁹⁾ vinden deze gelegen tusschen de 1 en 2 uren, **Gilbert-Dreyfus** ⁵⁵⁾ tusschen 50 en 90 minuten, **Belicoff** ¹³⁾ tusschen 1 uur 35 min. en 1 uur 55 min., **Eisner en Kallner** ³⁴⁾ tusschen 40 en 85 minuten; **Labbé, Violle en Azérad** ⁷⁷⁾ evenals **Guggenheimer en Hirsch** ⁶¹⁾ tusschen 60 en 90 minuten, terwijl **Chevallier en Stiffel** ²⁶⁾ als gemiddelde norm 1 uur 20 min. aannemen; **Fonseca en de Carvalho** ⁴¹⁾ meer dan 60 minuten en **Nadel** ¹⁰²⁾ 60 minuten. **Lash** ⁷⁸⁾, die 5 tot 10 minuten variatie van geen beteekenis acht, geeft echter normale waarden op als varieerende tusschen 62 en 101 minuut, evenals **Youmans** ¹³⁸⁾ een dergelijke variatiebreedte van 68 tot 138 min. niet schijnt te verwonderen.

Merkwaardig is de bevinding van **Lash** ⁷⁸⁾, **Youmans** ¹³⁸⁾ en **Feldman** ³⁷⁾, die bij negers een iets langer gemiddelde der R.T. aantreffen.

Het wordt ons wel duidelijk, dat men zelfs de gemiddelde normale waarden uit bovenvermelde getallen der R.T. niet als een vaststaande grootheid mag beschouwen en slechts betrekkelijk sterke verkortingen, ten opzichte van de gemiddelde norm van 50 tot 60 minuten, beteekenis mag toekennen.

Merklen, Wolf en Schneider ⁹³⁾ beschouwen de grens van 20 minuten voor de R.T. als de meest bruikbare, waarin zij wellicht iets te ver gaan. **Hopps en Christopher** ⁶⁷⁾ leiden uit een verkorting der R.T. van enkele minuten onder de door hun aangenomen normale R.T.waarde van 55 minuten, een storing in de waterhuishouding af, hetgeen volgens ons niet juist is.

Men moet zich mijns inziens op het standpunt van **Violle en Gilbert-Dreyfus** ¹³⁴⁾ stellen, die een samenvatting over hun ervaringen in 5 jaren met deze proef gaven en erop wijzen, dat de resultaten vaak moeilijk zijn te beoordeelen en dat men vooral met deze methode bekend moet zijn.

Het blijkt, dat de hoeveelheid en de aard van de ingespoten vloeistof bij de diverse onderzoekers wisselend zijn.

MacClure en Aldrich ⁸⁷⁾ gebruikten 0,2 c.c. 0,8% NaCl-oplossing voor hun proef, aangezien zij merkwaardigerwijze meenden, dat deze vloeistof isotonisch was. Zij merkten hierbij op, dat de intracutane injectie van gedistilleerd water uitermate pijnlijk was, hetgeen wij konden bevestigen.

Maar ook de door ons gebruikte physiologische 0,9% NaCl-oplossing was evenmin onpijnlijk, al vonden wij hierbij individuele verschillen.

Bernardbeig en **Sendrail** ¹⁵⁾, **Frenkel** ⁴³⁾ en **Harrison** ⁶²⁾ namen eveneens 0,8% NaCl-oplossing. Vele andere onderzoekers gebruikten 0,85% NaCl-oplossing: **Stern** en **Cohen**, ¹²⁷⁾ **Troisier**, **Bariety** en **Nico**, ¹³¹⁾ **Hopps** en **Christopher**, ⁶⁷⁾ **Frommel**, **Sierro** en **Bachmann**, ⁴⁷⁾ **Fonseca** en **de Carvalho** ⁴¹⁾ of 0,9% NaCl-oplossing (**Hopf**, ⁶⁶⁾ **Recht**, ¹¹²⁾ **Eisner** en **Kallner** ³⁴⁾. **Chevallier** en **Stiffel** ²⁶⁾ meenden geen verschillende R.T. te zien van 0,9% tot 20% NaCl-oplossing, evenals **Azérad** (geciteerd door **Gilbert-Dreyfus** ⁵⁵⁾). Verwonderlijk is, dat deze onderzoekers met 20% NaCl-opl. geen sterke locale en zeer pijnlijke reactie op de injectieplaats vermelden. Wij zagen hiermede diverse malen, evenals **Nadel** ¹⁰¹⁾, een ontstekingsreactie met een haemorrhagisch centrum, tot necrotisering toe, ontstaan. **Vioile** en **Gilbert-Dreyfus** ¹³⁴⁾ zagen geen verschil in R.T. met 0,4%, 0,8% of 2% NaCl-opl., terwijl zij ook de hoeveelheid ingespoten vloeistof niet zoo belangrijk achtten, zoolang deze ongeveer 0,2 à 0,3 c.c. bedroeg. **Merkien**, **Wolf** en **Schneider** ⁹³⁾ vonden eveneens, dat men 0,2 - 0,3 c.c. moest gebruiken, aangezien een grootere hoeveelheid een aanzienlijke verlenging van de R.T. gaf. Deze onderzoekers gebruikten Ringersche vloeistof. Het blijkt dus uit de verschillende onderzoekingen, dat het resorptie-effect binnen wijde grenzen, onafhankelijk is van de concentratie van de gebruikte oplossing.

Wij vonden geen significant verschil in R.T. met 0,1 c.c. tot 0,3 c.c. 0,9% NaCl. Grootere hoeveelheden gaven een duidelijke verleging van de R.T. en waren bovendien zeer pijnlijk.

Een vergelijkend onderzoek bij een aantal patiënten over de R.T. van 0,2 c.c. en 0,5 c.c. 0,9% NaCl-opl. leverde voor 0,2 c.c. de volgende R.T. waarden op: 40 min., 1 u. 20 min., 50 min. en 1 u. 5 min.

De overeenkomstige R.T. waarden voor 0,5 c.c. 0,9% NaCl-opl. waren: 55 min., 1 u. 50 min., 1 u. 10 min. en 1 u. 35 min.

We zagen dus een duidelijke verlenging door de grootere hoeveelheid NaCl-oplossing optreden.

Ter plaatse van zeer sterk oedeem was dit verschil vrijwel nihil, aangezien zoowel 0,2 c.c. als 0,5 cc. 0,9% NaCl-opl. dan zeer snel werden gesorbeerd.

Fiessinger, **Sandor** en **Ollivier** (geciteerd door **Gilbert-Dreyfus** ⁵⁵⁾ verkregen identieke resultaten indien zij i.p.v. 0,9% NaCl-opl., plasma van normale en oedemateuze personen (waarvan de pH varieerde van 5 tot 8) of pleuravocht namen.

Ter volledigheid vermeld ik nog het gebruik van een **Normosal**-oplossing (0,2-0,3 c.c.) door **Goldscheider** en **Hahn** ⁵⁸⁾, en **Guggenheimer** en **Hirsch** ⁶¹⁾. Alle auteurs gebruikten onderarm en onderbeen als injectieplaats, met uitzondering van **Frenkel** en **Mandels** ⁴⁴⁾, die de bepaling op de buik het beste bruikbaar vonden.

Allereerst zal ik nu trachten een overzicht te geven over de uitkomsten der proef bij de meest verschillende ziektebeelden, waarbij de vele elkaar tegensprekende resultaten en conclusies in het oog vallen.

Alle onderzoekers bevestigen de verkorting der R.T. van de proef van Mac Clure en Aldrich bij uitgesproken oedeem van welken aard dan ook, maar het verschijnsel der verkorte R.T. zonder palpabel oedeem vindt een zeer verschillende waardeering.

HARTAANDOENINGEN

Olmsted ¹⁰⁵⁾ verrichtte bij 47 kinderen met een acute of chronische reumatische hartaandoening een onderzoek naar het gedrag der proef en vond een normale R.T. (d.w.z. boven 50 minuten) bij goed gecompenseerde niet-toxische hartaandoeningen. Een hierbij optredende cardiale decompensatie ging vergezeld van een verkorting der R.T. aan de laagst gelegen lichaamsdeelen. **Cohen** ²⁷⁾ vond, dat in dergelijke gevallen de grens der R.T. onder de 25 minuten moest liggen, alvorens „pitting” oedeem optrad.

Gilbert-Dreyfus ⁵⁵⁾ neemt hiervoor als grens 30 à 35 minuten.

Olmsted ¹⁰⁵⁾ meende evenwel, dat de verkorting der R.T. niet voldoende constant aan de klinische verschijnselen van een cardiale decompensatie voorafging om deze te kunnen voorspellen. Daarentegen vonden **Chevallier** en **Stiffel** ²⁶⁾ bij welk soort oedeem dan ook, een verkorting der R.T. enkele dagen van te voren voorafgaand aan de manifestatie van het oedeem, terwijl een terugkeer naar normale R.T. waarden eveneens enkele dagen aan de resorptie van het oedeem voorafging, waarmee zij dus de bevindingen van **MacClure** en **Aldrich** ⁸⁸⁾ bevestigden.

Wel bleek aan **Olmsted** ¹⁰⁵⁾, dat bij toxische hartafwijkingen zonder decompensatie een uitgesproken verkorting der R.T. op arm en been bestond en hij kon hieruit zelfs een slechte prognose afleiden.

De verklaring van de verkorte R.T. zoekt hij:

1°: in een locale weefselstoornis ter plaatse van het cardiale oedeem,

2°: in een algemeene stoornis in de toxische gevallen

Beiden oefenen hun invloed uit op de wateraffiniteit van de weefsels.

Gilbert-Dreyfus ⁵⁵⁾ zag bij niet-toxische gedecompenseerde hartpatiënten ook een verkorting van de R.T. op de niet-oedemateuze onderarm en concludeert eveneens tot een algemeene neiging tot weefselhydrophillie in deze gevallen. Men vraagt zich af, waarom deze auteurs zoo afkeerig ervan zijn de uitdrukking „prae-oedeem” te bezigen, temeer daar dezelfde bevindingen gemeld werden door **Violle** en **Gilbert-Dreyfus** ¹³⁴⁾, **Cohen**, **Applebaum** en **Hainsworth** ²⁸⁾ en **Lian**, **Puech** en **Vian** (geciteerd door **Heitz** en **Gilbert-Dreyfus**) ⁶³⁾.

Merklen, **Wolf** en **Schneider** ⁹³⁾ wijzen juist op de beteekenis van deze proef voor de praktijk bij dergelijke patiënten; n.l. vindt men een verkorting van de R.T. onder de 20 minuten op het afhangelende been bepaald, dan kan men een terugkeer van het oedeem verwachten bij het mobiliseeren van een hartpatiënt.

NIERAANDOENINGEN

Ook bij **nieraandoeningen** werd de proef ook door anderen, behalve **Mac**

Clure en Aldrich ⁸⁸⁾ toegepast, waarbij het onderzoek van **Feldman en Reifsnieder** ³⁸⁾ bij 18 nephritispatiënten vooral vermeldenswaard is. De bevinding van **MacClure en Aldrich** ⁸⁸⁾, dat bij nephritische oedemen de R.T. sterk verkort is, konden zij bevestigen, waarbij de verkorting van de R.T. dan meestal overeen kwam met de graad van oedeem. Doch ook kon de R.T. verkort zijn zonder palpabel oedeem, hetgeen doorgaans een slechte prognose zou aangeven. De eenige relatie tusschen de R.T. en de gebruikelijke chemische bloedbepalingen zou volgens **Feldman en Reifsnieder** ³⁸⁾ in dergelijke gevallen slechts in een sterk verhoogde of verlaagde alkali-reserve gelegen kunnen zijn.

Ook **Adlersberg en Perutz** ³⁾ vonden bij nephritis een verkorte R.T., welke huns inziens afhankelijk is van een reeks factoren als het NaCl- en watergehalte van de huid en de mate van oedeem.

Reeds in 1909 gebruikten **Widal en Lemierre** ¹³⁶⁾ de term prae-oedeem voor die gevallen van nephritis, waarbij zij een retentie van 6 Liter water konden aantoonen alvorens zich klinisch het eerste oedeem vertoonde. Zij stelden dit afhankelijk van de keukenzout- en watertoevoer, alleen met dit verschil met modernere opvattingen, dat zij het accent op het **Chloor** in plaats van op het **Natrium** legden.

Baker ⁷⁾ kon bij toxische scarlatina uit een daling van de R.T. onder de 20 minuten een nephritis eenige dagen tevoren reeds voorspellen. **Guggenheimer en Hirsch** ⁶¹⁾, die de mechanische verklaring van de versnelde resorptie van de proef aanhangen en elke verkorting van de R.T. dus duiden als een verhooging van het watergehalte van de subcutis, meenden met deze proef bij nierziekten vaker een latent oedeem van de arm te kunnen aantoonen, dan bij hartpatiënten. Merkwaardig is de observatie van deze onderzoekers bij langdurig bestaande nephrotische oedemen, waarbij zij een normale duur van de R.T. aantreffen. Zij verklaren dit phenomeen door een fibrinoïde degeneratie van de collagene en elastische vezels in de subcutis, zonder dat ons deze theorie veel verder brengt. Eenzelfde observatie verklaart **Recht** ¹¹²⁾ door een „weefseltorpor” tengevolge van een maximale inhibitie van de weefsels door de gefixeerde watermassa. Ook **Chevallier en Stiffel** ²⁶⁾ zagen een toename van de R.T. tot de norm bij dergelijke gevallen en meenen, dat hier als het ware een adaptatie van het lichaam plaats vindt aan een gestabiliseerde graad van oedeem.

Mijn bevinding bij een patiënte met myxoedeem staat hiermee evenwel in tegenspraak; in de huid, boven het reeds jarenlang bestaande zeer harde oedeem van de beenen, was het zelfs onmogelijk intracutaan met fysiologisch zoutoplossing een kleine verhevenheid te spuiten en verdween de vloeistof direct in de weefselspleten van de subcutis.

Voorts dient het onderzoek van **Kunde** ⁷⁴⁾ bij 15 gevallen van nephritis vermeld te worden, waarbij zij een verkorte R.T. vond bij acute nephritis tot 30 minuten of minder, alvorens pitting oedeem optrad, terwijl in een serie gevallen van chronische nephritis zonder oedeem de R.T. van de proef normaal bleek te zijn. Zij concludeert, dat nierafwijkingen zeker niet steeds tot een verkorting van de R.T. hoeven te leiden.

ZWANGERSCHAP

Ook werd de **nieraandoening** en de stoornis van de waterhuishouding bij **zwangerschap** met deze proef aan een nader onderzoek onderworpen.

Hornung ⁽⁶⁸⁾ vond bij $\frac{1}{4}$ tot $\frac{1}{5}$ van alle gezonde zwangeren, zonder manifest oedeem, met de proef van MacClure en Aldrich een verkorting van de R.T. op het onderbeen, doch ook in geringere frequentie op de onderarm. Bij zwangeren met manifest oedeem wees de proef steeds een verkorte R.T. op het onderbeen aan, welke verkorting in verhouding stond tot de graad van oedeem. Hoewel in deze gevallen geen manifest oedeem van de armen aan te toonen was, lagen ook de resorptietijden van de proef aldaar soms ver onder de norm en waren in ieder geval verkort. Hij zag hierbij vloeiende overgangen naar de zwangerschapsnephrose, doch kon niet voorspellen uit de graad van R.T. verkorting of er bij een zwangerschapsnephrose eclampsie zou optreden.

Hoewel **Obladen** ⁽¹⁰⁴⁾ eveneens bij oedeemvrije, gezonde zwangeren een verkorting van de R.T. op arm en been observeerde en wel vanaf de derde maand, kon hij deze proef geen diagnostische waarde toekennen voor de herkenning van zwangerschap of zwangerschapstoxicose. De bevindingen van **Obladen** ⁽¹⁰⁴⁾ betreffende de verkorting van de R.T. op de arm en het been, n.l. respectievelijk 34 en 32 minuten, met de nog lagere waarden op het onderbeen in de later maanden van zwangerschap, bleken dus overeen te stemmen met die van **Hornung** ⁽⁶⁸⁾; beiden voeren deze proef dan ook als bewijs aan voor de neiging tot oedeemvorming in de zwangerschap.

Lash ⁽⁷⁸⁾, vroeg zich eveneens af, in hoeverre deze proef een diagnostisch en prognostisch hulpmiddel bij zwangerschapstoxicatie zou blijken. Hij meent op grond van de zeer sterke verkorting van de R.T. op arm en been bij zwangerschapstoxicatie, corresponderende met de graad hiervan en de laagste waarden bereikend bij convulsies, deze proef te mogen aanbevelen als routinemethode in de laatste maanden van de zwangerschap.

Hij gaat zelfs zoover deze proef de voorkeur te geven aan de gebruikelijke methoden van onderzoek in deze periode, ofschoon hij wel degelijk rekening houdt met het „normale” oedeem van de beenen door de druk van de gravid uterus op de bekkenvenae bij de meeste gezonde vrouwen à terme. Op welke wijze hij hiermee denkt rekening te houden, vermeldt deze auteur evenwel niet.

Ook **Kunde** ⁽⁷⁴⁾ kon in 7 gevallen van acute zwangerschapstoxicose met en zonder eclampsie een sterke verkorting van de R.T. op de onderarm observeren; zij vond echter geen correlatie tusschen R.T. en de stikstofretentie en ging ook lang niet zoo ver met haar conclusie als **Lash** ⁽⁷⁸⁾.

R. Martin (geciteerd door **Gilbert-Dreyfus** ⁽⁵⁵⁾) toonde bij de zwangere vrouw vanaf de zesde maand met deze proef een weefselhydrophilie aan, zonder eenige cardiale of renale aandoening.

Mijns inziens moet men de resultaten van deze test met groote voorzichtigheid interpreteren en moet men zich hoeden voor te ver gaande conclusies.

LEVERAANDOENINGEN

De rol van de lever in de waterhuishouding is vooral sedert **Molitor** en **Pick** ⁹⁷⁾ bekend; zij wezen naast de „Lebervensperre” op een mogelijke hormonale beïnvloeding. Gezien het frequent optreden van ascites en oedeem van de beenen kan het geen verwondering baren, dat bij leveraandoeningen de test van MacClure en Aldrich door verschillende clinici werd beproefd.

Heitz en **Gilbert-Dreyfus** ⁶³⁾ verrichtten bij 19 patiënten met leveraandoeningen een onderzoek en vonden vooral bij lijders aan ascites, die soms oedeem van de beenen hierbij vertoonden, doch nooit van de armen, toch een verkorting van de R.T. op de arm onder de 35 minuten. Hoewel de verkorting van de R.T. bij leveraandoeningen zonder ascites, als bijv. icterus catarrhalis, niet proportioneel is aan de stoornis van de leverfunctie, concluderen zij toch tot een stoornis in de weefselhydrophilie bij leverziekten. Deze laatste term „hydrophilie” vinden we steeds terug in de meeste Fransche literatuur, waarmee hun standpunt over de proef van de „boule d'oedème intradermique” gekenmerkt is.

Chevallier en **Stiffel** ²⁶⁾ gingen eveneens bij vele asciteslijders het gedrag van „l'intradermoréaction à l'eau chlorurée sodique” na; zij zagen bij toename van de ascites een afname van de R.T. en stelden zelfs de indicatie van de ascitespunctie hierop. Ook zagen zij een toename van de hydrophilie, „suivant l'appétence générale des tissus pour l'eau.”

Hoewel **Merklen**, **Wolf** en **Schneider** ⁹³⁾ bij een geval van levercirrhose met ascites een vrijwel onmiddellijke resorptie van de proef zagen, bleef de proef hetzelfde beeld vertoonen na een ascitespunctie van 13 liter en zij gelooven dan ook niet aan een weefselhydrophilie, doch verklaren de verkorte R.T. met een capillairafwijking. Voorts schuiven zij het mechanisch element op de voorgrond, zonder verder een nadere explicatie te geven, welke motieven hen hiertoe leiden. Dit laatste is een euvel, waaraan vele Fransche publicaties lijden, althans over dit onderwerp.

Cordier, **Croizat** en **Perolini** evenals **Azérad** (geciteerd door **Violle** en **Gilbert-Dreyfus**) ¹³⁴⁾ observeerden een verkorting van de R.T. bij levercirrhosen met en zonder oedeem en ook bij lichte leverinsufficiëntie. Ter volledigheid vermeld ik de identieke resultaten van **Sierro** ¹²⁴⁾ bij atrophische levercirrhose en van **Troisier**, **Bariety** en **Nico** ¹³¹⁾, evenals van **Frommel**, **Sierro** en **Bachman** ⁴⁷⁾ bij diverse vormen van levercirrhose, die hierbij een resorptieversnelling van de proef tot 30 minuten aangeven. De bevinding van **Heitz** en **Gilbert-Dreyfus** ⁶³⁾ van de verkorting van de R.T. bij icterus bevestigde het onderzoek van **Mora** en **Jirka** ⁹⁹⁾; bij zuigelingen met icterus neonatorum en hepatitis vond **Schauer** ¹²⁰⁾ een zelfde verloop van de proef. Hoewel **Baar** en **Benedict's** ⁶⁾ proeven overeenstemming vertoonden met die van **Schauer** ¹²⁰⁾, kon **Klein** ⁷²⁾ daarentegen bij icterus geen significante R.T.-verkorting waar nemen.

Ook bij andere ziektebeelden als diphterie en anginae van andere oorzaak, meende **Kostyal** ⁷³⁾ de hierbij waargenomen R.T.-verkorting te kunnen verklaren door een leverbeschadiging, ofschoon men bij deze aandoeningen eerder aan een renale complicatie denkt.

Bauer, Medvei en Taubenhaus ¹¹⁾ komen tot de conclusie door hun proeven met de waterstoot van Volhard, dat er een typische bindweefselbeschadiging van de subcutis door tonsillitis optreedt, welke een versterkte fixatie van het water aan dit bindweefselstelsel veroorzaakt.

De experimenten van **Fröhlich, Klinger en Zak** ⁴⁶⁾ wijzen eveneens op de functie van de lever in de waterhuishouding. Zij zagen door het bevriezen van de lever met chlooraethyl bij het konijn een versnelde resorptie van de proef van MacClure en Aldrich optreden. Konijnen met experimenteel acute gele leveratrophie door phosphor (**Paul en Adlersberg**) ¹⁾ vertoonden ook een R.T.-verkorting.

Deze heterogene reeks van meeningen en bevindingen laat echter geen conclusie voorloopig toe over de waarde van de proef bij leveraandoeningen.

ENDOCRINE AFWIJKINGEN

1. Schildklier

De functie van de schildklier in de waterhuishouding is vooral door het werk van **Eppinger** ³⁵⁾ in een nieuw licht geplaatst, zonder hierdoor echter steeds verduidelijkt te worden. Samengevat zijn de bevindingen van dezen clinicus als volgt: na de toediening van schildklierpraeparaten bleek de water- en zoutuitscheiding versneld.

Hij paste met succes deze vondst toe bij de behandeling van patienten met nephrotische en cardiale oedemen, waarvan men later evenwel weer is teruggekomen. Zijn verklaring van deze werking berust op de hypothese van een verhoogde bedrijvigheid van de weefselcellen door een versterkte schildklierfunctie, waardoor een sneller diffusie van het keukenzout uit de subcutis naar het bloed optreedt. Hierdoor ontstaat bij hyperthyreoidie dan ook moeilijker oedeem.

Hij toonde dit experimenteel aan, door de resorptiesnelheid van subcutaan aangelegde depôts van 50 c.c. physiologische NaCl-oplossing onkometrisch te bepalen. Evenals bij myxoedeem een langzamere resorptie dezer depôts optrad dan bij Morbus Basedow, zag hij na thyreoidectomie deze vertraging, terwijl na toediening van schildklierpraeparaten de resorptie dan weer versnelde. Men zou zich kunnen voorstellen, dat men door de resorptie van intracutaan aangelegde physiologische NaCl-depôts eveneens deze hypothese kon bevestigen, aangezien **Eppinger** ³⁵⁾ juist de nadruk legt op het aangrijpingspunt van het thyreoid, dat zijns inziens niet gelegen is in de nieren, doch in de huiddepôts.

Deze gedachtengang leidde evenwel in de meerderheid van de gevallen alermint tot het onderzoek van het gedrag van de proef van MacClure en Aldrich bij schildklieraandoeningen.

Youmans ¹³⁸⁾ verrichtte zijn onderzoek naar aanleiding van zijn hypothese, welke ik hier in zijn eigen woorden weergeef: „the increased elimination of water through the skin, in the body's effort tot meet increased heat production with increased heat loss, suggested that the cells of the skin might have less affinity for water than normal”.

Hij concludeert tot een verlaagde hydrophilie van de huid door zijn bevinding en dat bij thyreotoxicose in het actieve stadium een verlenging van de R.T. optrad, n.l. gemiddeld 100 minuten bedragend. Na behandeling met Jodium of na operatie daalde de R.T. tot de norm.

Deze waarnemingen staan lijnrecht tegenover die van **Mora**⁹⁸⁾, die in 42 gevallen van thyreotoxicose een duidelijke verkorting van de R.T. zag vóór de operatie, welke terugkeerde tot de norm na de daling van het metabolisme. Hierbij bleek de verkorting van de R.T. uitdrukking te zijn van de graad van de toxicose en ging ruw geschat parallel aan de verhooging van het basaalmetabolisme, als maat van de ernst van de toxicose. Ook **Adlersberg** en **Perutz**²⁾ vonden meestal een verkorte R.T. bij Morbus Basedow. Experimenteel zagen **Fonseca** en **de Corvalho**⁴¹⁾, evenals **Klein**⁷²⁾, geen effect van de toediening van schildklierpraeparaten op de resorptiesnelheid van de intracutane proef.

Sendrail's¹²³⁾ bevindingen dekken zich weer met die van **Youmans**¹³⁸⁾ en boewel hij in het algemeen bij hypothyreoidie een verkorte R.T. en bij hyperthyreoidie een verlengde R.T. kon aflezen, meende hij toch, op grond van de vrij frequente afwijking van deze stelregel en minder evidente resultaten, geen waarde aan deze proef als endocrine test te mogen toekennen. Experimenten met konijnen gaven na thyreoidectomie een versnelling van de R.T. te zien, waardoor hij wel meent te mogen concludeeren tot een afwijking in de waterhuishouding door een thyreoidtekort, zooals wij toch bij myxoedeem zien.

Experimenteel myxoedeem door thyreoidectomie bij konijnen werd ook door **Bernardbeig** en **Sendrail**¹⁵⁾ beschreven, waarin bovenvermelde resultaten aan een nader onderzoek werden onderworpen, zonder echter een verhelderend inzicht in de endocrine factor van de oedeempathogenese op te leveren.

Nu resteeren mij nog de diametrale bevindingen van **Schauer**¹²⁰⁾ en van **Thompson** mede te deelen, waarbij **Schauer**¹²⁰⁾ meent, dat de R.T. van de proef zich verhoudt bij myxoedeem als ten opzichte van oedemen van welke aard ook, terwijl **Thompson** juist bij myxoedeem een verlenging van de R.T. vond, welke sterk verkortte door toediening van schildklierpraeparaten.

Wij treffen hier weer sterk divergeerende uitkomsten van de proef bij schildklieraandoeningen aan, welke ons niet toestaan een bevestiging of een tegenspraak van Eppinger's theorie te uiten. Ik verwijs tevens hierbij naar de critiek van **Formijne**⁴²⁾ op dit onderzoek van Eppinger, dat op vele punten mank gaat en waarbij bepalingen van het basaalmetabolisme ten eenen male ontbreken. Behalve dat bij zware manifeste gevallen van myxoedeem het oedeem zelfs meestal geheel ontbreekt, kon hij zijn hypothese omtrent het latente huidoedeem bij myxoedeem, uitgaande van de tegenstelling van de dunne huid bij Morbus Basedow met de dikke huid bij het myxoedeem, ook niet nader bewijzen.

2. Diabetis Mellitus

We kennen waterhuishoudingsstoornissen bij diabetes, vooral in het coma diabeticum, waarbij de patient vaak sterk uitgedroogd raakt. In hoeverre het verschijnsel van de polyurie door de diuretische werking van glucosurie en acetonurie te verklaren is **Adlersberg** en **Perutz** ³⁾, mag men betwijfelen. Wel zien we vaak een correlatie tusschen glucosurie, polydipsie en polyurie. We kennen echter ook het type van diabetici, dat vaak spontaan neigt tot waterretentie, afgezien nog van deze welbekende werking van de toediening van insuline. **Meyer-Bisch** (geciteerd door **von Bergman**, *Lehrbuch der Inneren Medizin* 1936) meent, dat de keukenzoutuitscheiding remmend beïnvloed wordt door de glucosurie, waardoor de waterretentie plausibel wordt. We moeten de verschillende uitkomsten van de proef bij diabetici dan ook beschouwen in het licht van het verschillende gedrag hunner waterhuishouding. **Guggenheimer** en **Hirsch** ⁴¹⁾ vinden bij onbehandelde uitgedroogde en vermagerde diabetici een normale R.T., welke geen verandering ondergaat door de insuline-behandeling, terwijl **Adlersberg** en **Perutz** ³⁾ een verkorting van de R.T. in deze gevallen zagen, welke R.T. na insuline weer normaal werd. Zij verklaren deze R.T.-verkorting bij diabetische acidosis gedeeltelijk door capillairverwijding, welke zij in deze toestand konden vaststellen met het capillairmicroscop.

Klein ⁷²⁾ ziet eveneens een dergelijke versnelling van de resorptie van het intracutane vocht depôt bij het diabetische coma en praecoma, waarvan hij de oorzaak zoekt in de acidosis, polyurie en uitdroging. Eenig effect op de R.T. van insuline zag hij evenmin als **Fonseca** en **de Carvalho** ⁴¹⁾ en **Kiss** ⁷¹⁾. Hierbij wijs ik ook op **Labbé**, **Heitz** en **Violle** ⁷³⁾, die géén relatie tusschen de alkali-reserve en de R.T. zagen.

Labbé, **Violle** en **Azérad** ⁷⁷⁾ zagen bij diabetes juist wel een neiging tot het vasthouden van water en meenen, dat bij zware diabetes een prae-oedemateuze phase bestaat, welke zich uit in een verkorting van de R.T. Insuline brengt volgens hun geen verandering hierin.

3. Diabetis Insipidus

Ook andere endocrine afwijkingen worden even fragmentarisch en oppervlakkig onderzocht, waarvan men de **diabetes insipidus** vooral vermeld ziet. **Adlersberg** en **Perutz** ²⁾ zagen bij diabetes insipidus een zeer korte R.T. optreden gedurende een dorstproef van enkele uren, waarvoor zij de hyperchloraemie aansprakelijk stellen; deze toestand herstelde zich weer snel na onbeperkte watertoevoer, hetgeen gepaard ging met verlenging van de resorptietijd. Overigens vallen nog enkele korte mededeelingen te vermelden van **Schauer** ¹²⁰⁾, die bij een zuigeling met diabetes insipidus een verkorte R.T. zag; en van **Violle** en **Gilbert-Dreyfus** ¹³⁴⁾, die geen verandering in de duur van de R.T. hierbij konden vinden, waarbij zij tevens **Barrat** citeren, die in een dergelijk geval een verlengde R.T., n.l. 1 uur 40 min. vond. **Sendrail** ¹²³⁾ kon evenmin eenige afwijking van de R.T. als constant phenomeen bij de diabetes insipidus constateeren.

4. Adipositas

De groote en snel verloopende gewichtschommelingen bij vetzucht zijn ons welbekend. De verklaring hiervan wordt veelal gezocht in de labiele waterbalans en de latente neiging tot waterretentie, terwijl het, zij het vaak tijdelijke succes van vocht- en keukenzoutarme voeding, al dan niet ondersteund door Salyrganinjecties, ook al in deze richting wijst. De enkele onderzoekers die zich bezighielden met het verband tusschen de proef van MacClure en Aldrich en de waterbalans bij vetzucht, maken geen scherpe onderscheiding tusschen de hereditaire, alimentaire of endocrine vorm van adipositas.

Recht¹¹²⁾ zag na watertoevoer en inspuiting van 2 c.c. Piton (met welk laatste hij evenwel andere mechanismen in werking brengt) een aanzienlijke verkorting van de R.T. optreden, terwijl Salyrganinjecties en keukenzoutarme voeding vaak een verlenging van de R.T. te zien gaven. Deze verschijnselen waren echter geenszins constant. Vergelijken wij zijn bevindingen met die van **Wohl** en **Ettelson**¹³⁷⁾, dan blijken deze laatsten allerminst een parallel te kunnen vinden tusschen de neiging tot waterretentie met de waterbelastingsproef van Volhard en een eventueel hiermee gepaard gaande verkorte R.T. Zij zagen in 53% van hun gevallen van vetzucht na het drinken van 1500 c.c. water, in de eerste 4 uren hierna ongeveer een halve Liter te weinig uitgescheiden, maar de proef van MacClure en Aldrich liet slechts in een nog geringer percentage een verkorting van de R.T. hierbij zien, zoodat zij deze laatste test afwijzen voor het vaststellen van de neiging tot waterretentie bij adipositas.

Recht¹¹²⁾ wees voorts op de variaties van de R.T. in enkele dagen, welke behalve door de labiele waterbalans, ook verklaard kunnen worden door de praedispositie tot een insufficiëntie van het cardio-vasculaire systeem bij vetlijvigen. Hij vermeld enkele gevallen van hydrolipomatose, alwaar hij lokaal een sterk verkorte R.T. zag, welke niet beïnvloed werd door sterke gewichtschommelingen tengevolge van waterretentie of waterverlies. En hij concludeert hier tot een weefselanomalie sui generis, welke een maximale imbibitie met water vertoont en hierin autonoom is.

Evenals **Recht**¹¹²⁾, komen **Urbach** en **Bauer-Jokl**¹³³⁾, zij het op andere gronden, tot de conclusie, dat de waterrijkdom bij adipositas aan de cutis, d.w.z. het stratum papillare en reticulare, en niet aan de subcutis is gebonden. Zij ontnamen n.l. intravitaal, volgens een ponsmethode, stukjes huid en verrichtten hiervan analyses op het watergehalte. Toch zagen zij geen relatie tusschen dit verhoogde watergehalte van de cutis en de R.T., aangezien deze laatste niet verkort was, hetgeen dus in tegenstelling staat met de bevinding van **Recht**¹¹²⁾. Zij meenen dan ook, dat niet het actuele watergehalte van de huid, doch fysisch-chemische processen de R.T. bepalen. De vraag nu, in welke lagen van de huid het weefselvocht vermeerderd is bij adipositas, wordt door deze vondst moeilijk te beantwoorden.

Eppinger³⁵⁾ beschouwt het subcutane bindweefsel als het belangrijkste depôt van water (en keukenzout); hij zegt, dat het onderhuidse weefsel tengevolge van het waterrijke vet een sponzig uiterlijk krijgt bij adipositas. Volgens **Urbach** en **Bauer-Yokl**¹³³⁾ toonden de bepalingen van het subcutane vetweefsel echter een laag watergehalte aan, waarmee de neiging tot

waterretentie bij adipositas dus niet verklaard kan worden.

Een nader onderzoek over de waarde van de R.T. werd ook bij endocrine afwijkingen door mij verricht, in het bijzonder bij schildklieraandoeningen, hetgeen verderop nog vermeld wordt.

INFECTIEZIEKTEN

Afgezien van een enkele mededeeling over de verrichting van de proef bij icterus catarrhalis (zie bl. 40), werd de test van MacClure en Aldrich nog bij een reeks andere infectieziekten verricht. De suppositie, dat door het vochtverlies bij hooge koorts, het optreden van exanthenen en andere capillairafwijkingen, benevens de invloed van de toxinen, mogelijk hierbij een verandering in de duur van de resorptie optreedt, ligt wel voor de hand. **Baker** ⁷⁾ vond bij diphtherie en roodvonk een verkorting van de R.T., welke parallel ging aan de ernst van de intoxicatie, waarbij hem bleek, dat geen nierafwijkingen hiertoe noodig waren. **Kostyal** ⁷³⁾ trof bij gevallen van acute tonsillitis een lichte R.T.-verkorting tusschen de vijfde en tiende dag aan, bij roodvonk bleek een langdurige verkorting van de R.T. tot zelfs in de reconvalescentie te bestaan.

Daarentegen waren bij diphtherie de afwijkingen in de R.T. niet zoo evident. **Lovett** ⁸⁵⁾ zag bij scarlatina een versnelde resorptie van de proef van de tweede tot de tiende dag, welke in 75% van de gevallen zonder complicaties op de elfde dag weer normaal was. De verkorting van de R.T. kwam ruw bepaald overeen met de graad van toxaemie en de hoogte van de temperatuur, hoewel uitzonderingen op de regel voorkwamen. Toch stelde zij haar indicatie tot het geven van antitoxine op een verkorting van de R.T. onder de 30 minuten.

Baar en Benedict ⁶⁾ vragen zich af, in hoeverre bij scarlatina de verkorte R.T. te verklaren is door capillairveranderingen. Hoewel zij, evenals bij het mazelen- en serumexantheem, een dergelijke verkorting observeerden, vonden zij geen parallellisme tusschen de graad van exantheem en de resorptiesnelheid van de proef. Zij meenen, dat de wijidte van de huidcapillairen niet van veel betekenis hierbij is.

Vergelijken we deze resultaten met die van **Bradford** ²³⁾, dan valt ons op, hoe positief ook deze zich uitlaat. Bij serumziekte door diphtherie- en roodvonkantitoxine zag hij, evenals **Lovett** ⁸⁵⁾, een sterk verkorte R.T., welke het sterkst afgenomen is, waar de eruptie het meest intensief is. **Gilbert-Dreyfus** en **Tomesco** (geciteerd door **Viollé** en **Gilbert-Dreyfus** ¹³⁴⁾ vonden daarentegen bij kinderen met diphtherie en serumziekte allerm minst een dergelijke constante verkorting van de R.T.

Chevallier en Stiffel ²⁶⁾ zagen een verkorte R.T. bij typhus en pneumonie; **Harrison** ⁶²⁾ vond dit eveneens bij lobaire pneumonie, waarbij zij geen verhouding tusschen koorts en R.T. aantrof en een langzame terugkeer tot de norm in de reconvalescentie zag, hetgeen **Frenkiel en Mandels** ⁴⁴⁾ konden bevestigen. Volgens **Adlersberg** en **Perutz** ²⁾ geeft koorts op zich zelf reeds R.T.-verkorting en zij verklaren dit met de sterkere huiddoorbloeding.

Kunde ⁷⁴⁾ kon evenwel bij 7 gevallen van typhus, ondanks zeer hoge temperatuur, in 6 gevallen een normale R.T. vinden, evenals **Baar** en **Benedict** ⁶⁾ bij pneumonie.

Ricaldoni en **Pla** ^{112a)} vonden bij artificieele recurrente koortsaanvallen tijdens de incubatie hiervan en gedurende een gedeelte of de geheele koortsperiode, een duidelijke en constante versnelling van de resorptie. Daarna werd deze weer snel normaal. Doch zij beschouwen deze proef allerm minst als een specifieke reactie. De uitspraak van **Nadel** ¹⁰¹⁾ is veel voorzichtiger n.l. koortsige ziekte kunnen verkorting van de R.T. geven, waarbij hij vooral aan een capillairitis als verklaring hiervan denkt.

Rest mij nog te vermelden, dat **Merklen**, **Wolf** en **Schneider** ⁹³⁾ bij een reeks infectieziekten als scarlatina, rubeola, typhus, pneumonie, endocarditis lenta, erysipelas etc. gemiddeld een verkorting van de R.T. tot onder de 10 minuten aantreffen.

Bij **tuberculose** toonde **Feldman** ³⁷⁾ gewoonlijk een R.T.-verkorting onder de 25 minuten aan, waarbij hij in het algemeen bij een toxisch verloop een sterkere verkorting kon waarnemen.

Sierro ¹²⁴⁾ wijst op de merkwaardige coïncidentie, dat bij die toestanden, waar de Mantouxreactie negatief wordt, de proef van MacClure en Aldrich een versnelde resorptie laat zien.

Hij noemt een reeks omstandigheden, waarbij men deze anergie vaak aantreft als 1e physiologische toestanden als menstruatie, menopauze, zwangerschap en senililas, 2e infectieziekten, 3e cachexie en 4e leveraandoeningen, welke toch vaak een verkorte R.T. vertoonen. Hij ziet dan ook deze anergie als gevolg van a. te snelle locale resorptie van het tuberculine, b. hierdoor te snelle eliminatie van de activeerende substanties en c. onvoldoende fixatie van het tuberculine door de weefselcellen, aangezien deze reeds verzadigd zijn met water.

Tegen deze laatste opvatting is wel bezwaar te maken, aangezien allerm inst tot dusver bewezen werd, dat een verkorte R.T. deze toestand in de weefselcellen aanduidt. In dit verband verwijs ik naar **Woringer** en **Sala**, ^{137 a)} die zonder eenige verdere relatie tot de resorptieproef mededeelden, dat er een verschillende graad van gevoeligheid voor tuberculine op de huid van verschillende lichaamsgedeelten bestaat.

Frommel, **Sierro** en **Bachman** ⁴⁷⁾ stellen de zaak niet zoo apodictisch als **Sierro** ¹²⁴⁾ en vonden eveneens bij een negatieve reactie van Mantoux een verkorte R.T. en bij een positieve reactie een normale R.T., maar anderszids bleek een positieve reactie van Mantoux ook mogelijk ondanks een sterk verkorte R.T. Overigens bleek bij tuberculose in het algemeen de verkorting van de R.T. inconstant voor te komen.

Een na-onderzoek van **Troisier**, **Bariety** en **Nico** ¹³¹⁾ kon deze opvattingen over de anergie niet bevestigen: bij diverse chronische aandoeningen konden zij geen enkele relatie van de R.T. en de intracutane reactie van Mantoux (met 0,1 c.c. 1/1000 tuberculine Pasteur) vaststellen.

Periphere vaataandoeningen.

Cohen ²⁷⁾ vond op het normale been een verschillende R.T. op de basis van de groote teen, het onderbeen en de knie, n.l. respectievelijk 30, 60 en 90 minuten en veronderstelde hierin de uitdrukking van de intensiviteit van de arterieele circulatie van de onderscheiden gebieden te zien. Experimenteel zag hij door onderbinding van de arteria femoralis bij de rat. een verkorting van de R.T. op de achterpoot optreden en meende dus de inadaequate weefseloxygenatie aansprakelijk hiervoor te mogen stellen. Het gedrag van de proef werd nagegaan bij arterieele aandoeningen met pijn en vasomotorische stoornissen tot gangraen toe, waarbij arteriographie, oscillometrie volgens Pachon, palpatie van de vaten, capillair-microscopie en huidtemperatuursmeting (**Stern**) ¹²⁴⁾ vergeleken werden met de resorptiesnelheid van de intracutaan aangelegde vochtdepôts.

Met **Applebaum** en **Hainsworth** ²⁸⁾ vond hij in gevallen van periphere arterieele aandoeningen als de endarteriitis obliterans, claudicatio intermittens, embolieën en diabetische arteriosclerose, steeds een verkorte R.T. bij klinische verwikkelingen. Indien de R.T. daalde tusschen de 10 en 20 minuten, dan bleek dit zeer suspect te zijn voor een compliceerend gangraen. R.T.-verkortingen onder de 10 minuten werden alleen gevonden in de demarquatiezônes vlak bij gangraen, terwijl op het gangraen zelve de R.T. normaal bleek te zijn.

Heitz en **Violle** ^{64, 65)} wezen erop, evenals **Stern** en **Cohen** ¹²⁷⁾, dat zoodra er oedeem aanwezig is, deze proef geen inzicht in de arterieele circulatie geeft. Overigens komen zij ook tot de conclusie, dat een verkorting op het been onder de 20 minuten van de proef, overeenkomt met een stenoseerende laesie van de arteriën. Toch geven deze schrijvers de voorkeur aan de oscillometer van Pachon bij arterieele aandoeningen; in enkele gevallen van diabetische arteriitis bleek de resorptieproef gevoeliger dan de Pachon, gezien de verkorte R.T. naast normale oscillaties. Bij aandoeningen van de arteriolaire circulatie, in het bijzonder de ziekte van Raynaud, bleek de resorptieproef superieur aan de oscillometer.

Wat de sterke R.T.-verkorting bij een dreigend gangraen betreft, hierin konden zij de bevindingen van **Cohen c.s.** ²⁸⁾ niet bevestigen en zagen R.T.-tijden van 15 minuten gedurende enkele weken, zonder eenig gangraen, vooral bij atheromateuze arteriitis.

Zij verklaren de verkorting van de R.T. door een lokaal verstoord humoraal evenwicht, hetgeen berust op het onderzoek van **Labbé, Heitz** en **Violle** ⁷⁵⁾, die zochten naar afwijkingen in het bloedserum van de slecht doorstroomde gebieden van arterieele obliteraties. Zij bepaalden de alkali-reserve in verband met de mogelijkheid van een locale acidosis, doch de alkali-reserve bleek niet verlaagd te zijn. Voorts maakten zij gebruik van de imbibitieproef van **Labbé** en **Violle** ⁷⁶⁾, waarbij de normaal dehydreerende eigenschap van het bloedserum beproefd werd op de musculus gastrocnemius van een kikker en welke alleen bij een volledige arterieele circulatie-stop (hun inziens althans) een humorale evenwichtsstoornis aanwees. Zij zagen n.l. in dit laatste geval juist een hydreerende invloed van het bloedserum op deze kikkerspier.

Govaerts en Bernard ⁵⁹⁾ zagen eveneens een versnelling van de resorptieproef vlak bij het ischaemische gangraen van de extremiteiten.

De terugkeer tot de norm van de R.T. na periarterieele sympathectomie bijv. bij de ziekte van Bürger, beschreven zoowel **Cohen, Applebaum en Hainsworth** ²⁸⁾, als **Heitz en Violle** ⁶⁵⁾.

Tegengesteld is de bevinding in de publicatie van **Hopf** ⁶⁶⁾, die bij de ziekte van Raynaud een verkorting van de R.T. beschrijft na resectie van de sympathische grenstreng.

Veneuze stuwung.

Het optredende oedeem na veneuze thrombose werd eigenlijk alleen door **Louvel en Tisserand** ⁸⁴⁾ nader bestudeerd met de proef van MacClure en Aldrich, die hiermee tot een merkwaardige conclusie komen.

Zij onderscheiden 2 soorten van oedeem bij phlegmasia alba dolens en wel:
1e. het eerst verschijnende actieve, hydrophiele, paraphlebitische oedeem
2e. het passief, anhydrophiele, postphlebitische oedeem, dat door mechanische infiltratie tengevolge van elasticiteitsverlies van de weefsels optreedt.

Deze 2 soorten oedeem onderscheiden zich door een verkorte R.T. bij 1e en een normale R.T. bij 2e en zij pasten dit onderscheid in de praktijk toe bij het mobiliseeren van de patient, aangezien het moment van genezing van de phlebitis aldus bepaald kon worden, ondanks de aanwezigheid van oedeem.

Merkwaardig is, dat zij geen verkorting van de R.T. vinden in de praeeodemateuze fase van de phlebitis. Voorts zou de normale R.T. bij het postphlebitische oedeem pleiten tegen de mechanische verklaring van de versnelde resorptie van de proef en wij denken hierbij aan de bevindingen van **Guggenheimer en Hirsch** ⁶¹⁾ (zie bl. 42).

Experimenteel heeft men de invloed van de veneuze stuwung nagegaan op de resorptiesnelheid van de proef. **Cohen** ²⁷⁾ zag bij ratten een verkorte R.T. hierdoor ontstaan. **Eisner en Kallner** ³⁴⁾ zagen geen duidelijk effect van Biersche stuwung, hoewel zij een verkorting van 1 à 10 minuten opgeven, hetgeen mijns inziens binnen de waarnemingsfout van deze proef valt en dus niet significant genoemd mag worden.

Fonseca en de Carvalho ⁴¹⁾ constateerden evenmin eenig effect van veneuze stuwung, terwijl ook mijn ervaring hiermee overeenstemt.

Neurologische afwijkingen.

Hierbij werden slechts weinig bepalingen met de proef van MacClure en Aldrich verricht.

Sendrail ¹²³⁾ vroeg zich af, in hoeverre de oedeemvorming bij hemiplegie en paraplegie uitsluitend te wijten is aan de immobiliteit van de ledematen of wel een directe invloed van de neurosympathische afwijking een rol speelt. Hij kon een lichte verkorting van de R.T. constateeren op de geparalyseerde ledematen, alvorens klinisch oedeem verscheen. Hij wijst ook op de lichte infiltratie van de huid bij sympathische verlammingen en ging

met **Bernardbeig** ¹⁵⁾ experimenteel bij konijnen op de ooren de invloed hiervan na. Zoowel resectie van de grenstreng en het ganglion cervicale, hetgeen bij het konijn een vasodilatatie veroorzaakte, als een resectie van de takken van cerv. 1 en 2, waarna vasoconstrictie optrad, gaven beiden een verkorting van de R.T., op de ooren bepaald, te zien. Locaal inwrijven van de ooren met xylol gaf eveneens een otoerythose, doch geen constante R.T.-verkorting, waarmee hij het element van de versterkte bloedtoevoer dus uitschakelde voor de verklaring van de resorptieversnelling. Wat echter wel zulks veroorzaakte, werd hen niet duidelijk.

De bevindingen van **Frommel**, **Sierro** en **Bachmann** ⁴⁷⁾ in 5 gevallen van diverse organische zenuwaandoeningen spreken duidelijker taal n.l. daar waar oedeem is, vinden zij de R.T. verkort en waar geen oedeem is, blijkt de R.T. normaal te zijn, ook al zijn er verlammingen, motorische of sensorische stoornissen aanwezig.

Huidziekten

De hierbij optredende veranderingen in de huid worden gedeeltelijk gekenmerkt door een lokaal ontstekingsoedeem, doch anderzijds meent men onafhankelijk van de ontsteking een stoornis in de waterhuishouding ter plaatse en in de niet-aangedane huidgedeelten te kunnen vaststellen.

Pulay (geciteerd door **Beck**) ¹²⁾ diende, op grond van de opvatting van de samenhang tusschen de exsudatieve diathese en de waterhuishoudingsstoornis, thyreoidpraeparaten toe bij eczeemlijders. En hij meende naar aanleiding van het succes van deze therapie, welke kennelijk berustte op de proeven van **Eppinger**, dat waterretentie een groote rol speelde bij de pathogenese van eczeem.

Natuurlijk heeft men zich afgevraagd, in hoeverre deze waterhuishoudingsanomalieën konden worden aangetoond met de proef van **MacClure** en **Alldrich**.

Als uitgangspunt neem ik de publicatie van **Urbach** en **Bauer-Jokl** ¹³³⁾, die met hun ponsmethodiek huidanalysen op het watergehalte konden verrichten. Slechts in de helft van hun gevallen van dermatosen zagen zij een congruentie tusschen het watergehalte van de cutis en de R.T.

Zij vonden in het algemeen bij acuut eczeem, urticaria, psoriasis, lichen ruber en dermatitis herpetiformes **Duhring** een verhoogd watergehalte van de cutis met een verkorting van de R.T.; merkwaardig genoeg bleek het watergehalte bij de toch droog uitziende huid van ichthyosis en sclerodermie eveneens verhoogd, hetgeen ook gepaard ging met een verkorte R.T. Maar gezien de vaak optredende tegenstelling van een verhoogd watergehalte en een verlengde R.T., meenen zij, dat de resorptie van deze intracutane test eerder afhankelijk is van fysisch-chemische structuurverhoudingen, dan van het watergehalte van de cutis.

We treffen vervolgens vele tegenstellingen in de meningen van de diverse onderzoekers op dit gebied. **Nadel** ¹⁰¹⁾, die dezelfde onderzoekingsmethode gebruikt als **Urbach** ¹³³⁾, ziet bij **dermatitis herpetiformis Duhring** een verlengde R.T.; **Fonrobert** ⁴⁰⁾ en **von Lesczycynski** en **Blatt** ⁸¹⁾ observeerden

bij deze aandoening een verkorte R.T., evenals **Perutz** en **Guttman** ¹⁰⁷⁾ en **Belicoff** ¹³⁾.

Bij **pemphigus** kon **Nadel** ¹⁰¹⁾ geen constante keukenzout- en watergehalte-veranderingen aantoonen, terwijl de R.T. ook normaal bleek te zijn.

Hij heeft hier weer een tegengestelde meening als **von Lesczycynski** en **Blatt** ⁸¹⁾ en **Fonrobert** ⁴⁰⁾, die bij een verergering van de aandoening een verkorting van de R.T. en bij verbetering een terugkeer van de R.T. tot de norm zagen. De retentie van keukenzout bij deze huidziekte bleek reeds eerder bestudeerd en **Fonrobert** ⁴⁰⁾ meent, dat de gecoördineerde NaCl- en waterretentie, met de neiging tot oedeemvorming hierdoor, zich weer spiegelt in de verkorte R.T.

Nadel ¹⁰¹⁾ meent, dat hoogstens bij een aantal **eczemen**, waarbij de ontstoken huid sterke waterverschuivingen vertoont, een verkorte R.T. hiermee verklaard kan worden.

Perutz ¹⁰⁶⁾ zag evenwel bij eczeem geen evidente R.T.-afwijkingen, in tegenstelling met **Schauer** ¹²⁰⁾ (bij zuigelingen) en **Urbach** en **Bauer-Jokl** ¹³³⁾, zoodat **Perutz** ¹⁰⁶⁾ als zijn meening te kennen geeft, dat ondanks het ontstekingsoedeem bij eczeem en dermatitis, deze resorptieproef ons geen inzicht geeft in het watergehalte van de huid.

Salkan ¹¹⁸⁾ vond bij het **eczema seborrhoicum** in de meerderheid van de gevallen een R.T.-verkorting, bij gewoon eczeem echter bleek de R.T. in de helft van de gevallen normaal en in de andere helft verlengd.

Over het algemeen neigen dus de meeste onderzoekers niet tot de aanname van een prae-oedeem in de huid van eczeemlijders.

Ook **psoriasis** werd nader onderzocht met de intracutane proef; wij deelden reeds mede, dat **Urbach** en **Bauer-Jokl** ¹³³⁾ bij deze aandoening meestal een verkorte R.T. en een verhoogd watergehalte van de cutis aantroffen.

Ook **Salkan** ¹¹⁸⁾ zag in de meerderheid van zijn gevallen van psoriasis vulgaris een R.T.-verkorting, welke tot de norm neigt bij verbetering van de huidaandoening. Aangezien de proef verricht werd bij de vermelde huidziekten in gezonde, althans niet-aangedane huidgedeelten, meenen **Perutz** en **Guttman** ¹⁰⁷⁾ te kunnen concluderen, dat hier algemeene processen een rol spelen, welke de zwellingskracht van de colloïden in de huid beïnvloeden, met als gevolg een waterrijke huid en de hierdoor verklaarde R.T.-verkorting. Deze laatste onderzoekers zagen bij psoriasis eveneens een verkorte R.T., **Kasabakas** ⁷⁰⁾ kon dit niet bevestigen.

PAEDIATRISCHE PUBLICATIES

Verhouding van de R.T. met de leeftijd

Leonhardt ⁸⁰⁾ vond

- a) bij zuigelingen een gemiddelde R.T. van 29 minuten.
- b) bij kinderen van 1—5 jaar een gem. R.T. van 34 minuten.

c) bij kinderen van 6—13 jaar een gem. R.T. van 52 minuten. Hij concludeert uit deze verlenging van de R.T. met de toenemende leeftijd tot een relatief lager watergehalte van de weefsels en wijst op het veel hogere watergehalte van de zuigeling. Dit laatste houdt dan ook een grootere waterbehoefte in, d.w.z. een grootere aviditeit voor water, waardoor de kortere R.T. verklaard zou zijn.

Hij zoekt voorts een gedeeltelijke verklaring van dit verschijnsel in het wijde capillairsysteem van de zuigeling en het slecht ontwikkelde elastische bindweefsel, waardoor een gemakkelijker extracellulaire vochtuitwisseling mogelijk wordt.

Ook **Rominger** ¹¹⁵⁾ zag een snellere wateropname door de huid bij zuigelingen, terwijl hij bij toenemende leeftijd ook een verlenging van de R.T. vond. Deze bevinding van **Leonhardt** ⁸⁰⁾ werd ook bevestigd door **Schauer** ¹²⁰⁾, **Baar** en **Benedict** ⁶⁾, ofschoon deze auteurs niet deze nauwkeurige getallen opgeven. Ook **Baar** en **Benedict** ⁶⁾ zoeken de verklaring in het verhoogde watergehalte van het subcutane bindweefsel van de zuigeling.

Beck ¹²⁾ vond bij zuigelingen een R.T. varieerend van 10 tot 30 minuten, bij gezonde kinderen boven 1 jaar zag zij steeds een R.T. van 60 minuten of meer.

Frenkiel en **Mandels** ⁴⁴⁾ evenwel konden geen samenhang tusschen de R.T. en de ouderdom van het kind vaststellen. Gezien de sterke wisselingen van de R.T. binnen enkele dagen of weken bij klinisch gezonde kinderen, wijzen zij het gebruik van de proef van MacClure en Aldrich af voor klinische doeleinden.

Rest mij nog te vermelden, dat **Adlersberg** en **Perutz** ⁵⁾ een toename van de R.T. bij het ouder worden, ook bij konijnen konden vaststellen.

Men kan zich voorstellen, dat gezien de sterke hydrolabiliteit van de zuigeling, door bovenvermelde onderzoekers een nader onderzoek met de proef werd verricht bij toestanden van **exsiccose** en **waterretentie**.

Schauer ¹²⁰⁾ zag bij zuigelingen met voedingsstoornissen zonder manifeste uitdroging een verlenging van de R.T.; bij sterke exsiccose bleek de R.T. nog langer, terwijl zij bij atrophie de sterkste verlenging aantrof.

De bevinding van **Ribadeau-Dumas** en **Tisserand** (geciteerd door **Merklen**, **Wolf** en **Schneider**) ⁹³⁾ bij atrophie komt overeen met die van **Schauer** ¹²⁰⁾; bij sterke dehydratie zagen zij echter een verkorting van de R.T.

Baar en **Benedict** ⁶⁾ vonden bij atrophie, dyspepsie en dystrophie evenwel steeds een verkorte R.T. en zien dus ondanks de uitdroging deze versnelde resorptie, welke zij verklaren met een verhoogde wateraviditeit, waarmee zij dus naar believen, zoowel een verhoogd als een verlaagd watergehalte van de subcutis als theorie voor de versnelde intracutane resorptie aanvoeren.

De verklaring van **Beck** ¹²⁾ lijkt meer plausibel; zij neemt een verhoogde affiniteit van de huid en de subcutis aan bij zuigelingen en wijst op de relatieve grootte van het huidoppervlak op deze leeftijd, waardoor deze eigenschap van de huid ook een grootere betekenis krijgt.

De snelle gewichtsschommelingen van de zuigeling wijzen op de sterke labiliteit van de waterhuishouding, hetgeen **Baar** en **Benedict** ⁶⁾ accentueerden.

Frenkiel en **Mandels** ⁴⁴⁾ vonden geen samenhang tusschen de R.T. en de voedingstoestand bij dystrophie, maar observeerden bij decompositie steeds een zeer korte R.T.

We zien hier dus weer velerlei tegengestelde meeningen, evenals bij waterretentie.

Baar en **Benedict** ⁶⁾ onderzochten de exsudatieve diathese, waarbij deze waterretentie wordt aangenomen en zagen bij pasteuze, exsudatieve kinderen een verkorte R.T., bij magere exsudatieve kinderen een normale R.T. Zij wijzen tevens op de verkorting van de R.T. bij spasmophilie en verklaren deze overprikkelbaarheid door waterretentie, aangezien dehydratie deze toestand gunstig beïnvloedt.

Beck ¹²⁾ en **Frenkiel** en **Mandels** ⁴⁴⁾ konden echter deze laatste vondst van **Baar** en **Benedict** ⁶⁾ in het geheel niet bevestigen, aangezien bovenvermelde verkorting ook bij gezonde kinderen werd gevonden.

HOOFDSTUK IV

OVER HET MECHANISME VAN DE RESORPTIE VAN DE PROEF VAN MACCLURE EN ALDRICH

We vermeldden reeds de beide voornaamste theorieën hiervoor (bl. 34) en gaven veelal bij het overzicht van het gedrag van de proef bij de meest uiteenlopende ziektebeelden de verklaring hierbij van de verschillende auteurs. Waarbij men de indruk krijgt, dat een duidelijke voorstelling van de resorptie-bepalende factoren bij velen van hen niet aanwezig is. Dit wordt wel bevorderd door de tegenstrijdige bevindingen met deze proef, welke dan naar gelang het inzicht van de onderzoekers geduid worden als weefseldorst, colloïdale fixatieverschijnselen, spel van de capillairen enz., hetgeen wij terugvinden in de literatuur over de oedeempathogenese.

Govaerts en Bernard ⁵⁹⁾ probeerden aan deze controverse een eind te maken door de intracutane resorptiesnelheid van physiologische zoutoplossing en paraffine liquidum te vergelijken. Hierbij bleek hen, dat paraffine liq. even snel en soms sneller resorbeerde, bij die toestanden als oedeemen, ischaemische necrosen en veneuze stuwung met cyanose, als physiologische NaCl-oplossing.

Was echter de R.T. van physiologische NaCl-opl. normaal of verlengd, dan vertoonde de paraffine een 3- tot 6-voudig langere R.T. Hoewel zij zich kunnen voorstellen, dat circulatiefactoren een rol spelen bij de resorptie van physiologische NaCl-opl., de even snelle resorptie van de paraffine in bovenvermelde gevallen is niet te verklaren door de imbibitie van de proteïnen, noch door resorptie via de capillairen.

Zij concludeeren dan ook, tot de aanname van mechanische voorwaarden, welke de verspreiding van de vloeistof vergemakkelijken tusschen de bindweefselvezels van de subcutis.

We vinden merkwaardigerwijze dit onderzoek nergens herhaald of zelfs aangeduid, en meenen toch ook hier de kern van de kwestie aangesneden te zien.

In het algemeen bleek ons, dat wij de bevindingen van **Govaerts en Bernard** ⁵⁹⁾ konden bevestigen bij zeer sterk oedeem, maar dat bij een matige R.T.-verkorting met physiologisch NaCl-opl. (bijv. bij een lichte graad van oedeem met R.T. van ongeveer 30 min.) de paraffine wel degelijk een veel langeren tijd voor de resorptie noodig had. Hier zal het verschil in viscositeit van deze vloeistoffen en de invloed van de circulatie bij de resorptie van het physiologisch NaCl de verklaring moeten vormen. Diverse onder-

zoekers hebben getracht deze laatste circulatiefactor te analyseeren in het resorptiemechanisme. **Adlersberg** en **Paul** ¹⁾ verkregen door injectie van histamine een versnelde resorptie van het intracutaan gespoten phys. NaCl en toonden met huidanalysen een toename van het watergehalte aan. Het eveneens peripheer vaatverwijdende amylnitriet (locaal geapliceerd of inhalatie ervan) en theophylline gaf ook een R.T.-verkorting, maar pituitrine heeft ondanks zijn vaatvernauwende werking ook een zelfde versnellende effect. Zij meenen, dat dus de weefselfactor, d.w.z. de extravasale component, een belangrijker rol speelt dan de vaatfactor.

Sollmann en **Pilcher** ¹²⁵⁾, **Klein** ⁷² en **Baransky** en **Bussel** ⁸⁾ zagen ditzelfde effect van pituitrine; deze laatsten achten de invloed van het capillairsysteem van geen betekenis en verklaren de R.T.-verkorting met de waterbindende werking van pituitrine. Volgens **Kiss** ⁷¹⁾ bestaat deze werking van het pituitrine uit een aviditeitsverhoging van het bindweefselapparaat, welke laatste de extravasale vloeistofkringloop reguleert.

Geen effect van pituitrine op de R.T. vonden **Fonseca** en **de Carvalho** ⁴¹⁾. **Nadel** ¹⁰¹⁾ bracht een kleine modificatie in de proef aan; hij spoot 0,2 c.c. 1/1000 oplossing van adrenaline in physiol. NaCl-opl. intracutaan in en vergeleek de R.T. hiervan met die van een phys. NaCl-opl., welke eerste oplossing dan een verlengde R.T. vertoonde.

Een dergelijke proef met 0,2% opl. van pilocarpine in phys. NaCl-opl. (die vaatverwijdend werkt) gaf een verkorte R.T. ten opzichte van phys. NaCl-opl. te zien. Ook locale temperatuursverhoging, dus vaatverwijding, gaf verkorting van de R.T., zoodat **Nadel** ¹⁰¹⁾ concludeert tot de belangrijkheid van de capillaire vaatfactor bij het resorptiemechanisme van de proef van **MacClure** en **Aldrich**.

Salkan ¹¹⁸⁾ herhaalde deze proeven van **Nadel** ¹⁰¹⁾ en vond juist een tegenovergestelde werking van adrenaline en pilocarpine op de R.T., dus evenals **White** en **Jones** (geciteerd door **Mora** en **Jirka** ⁹⁸⁾). Hij verrichtte daarenboven de proef met phys. NaCl-opl. in de bleke hof van een intracutane adrenaline-injectie en zag eveneens een verkorte R.T., evenals **Pilcher** ¹¹⁰⁾. **Rous** en **Drury** ¹¹⁷⁾ verklaarden dit phenomeen door een locale acidosis, welke zij bij dierproeven met pH-indicatoren aantoonde. In de hyperaemische hof door een pilocarpine-injectie intracutaan vond **Salkan** ¹¹⁸⁾ een vertraagde resorptie. Hiermee kon hij dus niet een invloed van de huidcapillairen vaststellen op de intracutane resorptie, zij het alleen in paradoxe zin. **Miki** ^{94 95)}, onderzocht de R.T. in de huid van het konijneoor met doorstroomingsproeven in de randvene; bevatte de doorstroomingsvloeistof vaatverwijdende middelen, dan gaf dit een R.T.-verkorting. Vasoconstrictieve pharmaca gaven een verlenging van de R.T.

Schulmann en **Marek** ¹²²⁾ zagen na injectie van adrenaline op dezelfde wijze een vertraagde resorptie, daarentegen gaf inhalatie van amylnitriet verkorting van de R.T. **Adlersberg** en **Perutz** ³⁾ verkregen bij konijnen door inwrijving met xylol op de ooren een verkorte R.T.; **Bernardbeig** en **Sendrail** ¹⁶⁾ zagen door deze otoerythose de meest variabele R.T.-afwijkingen en kunnen allerminst overtuigd worden van de invloed van de capillairverwijding op de R.T.

Gatto en Serra ⁵²⁾ zien na toediening van **vitamine C** een verlenging van de R.T. optreden en vinden de invloed van het ascorbinezuur op de capillairen hiermee bevestigd. Als laatste wil ik nog **Frenkel** ⁴³⁾, releveeren, die met het **Padutin** de vaatverwijdende invloed hiervan naging op de resorptie van het intracutane phys. NaCl. en inderdaad hiermede een versnelde resorptie verkreeg in de meeste gevallen.

Hoewel de verschillende publicaties over de functie van het capillaire systeem vaak tegengestelde bevindingen uiteen, moet men toch een zekere invloed van de vaatfactor op het resorptiemechanisme van de proef wel aannemen. Deze factor speelt mijns inziens een des te geringere rol, naarmate het oedeem sterker uitgesproken is.

Olmsted ¹⁰⁵⁾ vond bij het cadaver in oedemateuze gedeelten toch een vrijwel even korte R.T. als tijdens het leven, hetgeen bewees, dat bloedcirculatie niet noodzakelijk is voor de resorptie van deze proef en een bewijs vormt voor de mechanische verklaring hiervan.

Baar en Benedict ⁶⁾ probeerden door het aanleggen van een subcutaan depôt met physiologisch NaCl-opl. de oedeemtoestand van de subcutis na te bootsen en verrichtten op de huid hierboven de intracutane resorptieproef, welke slechts in enkele gevallen een geringe verkorting van de R.T. te zien gaf. Mijn bevindingen waren gelijklopend; **Fonseca en de Carvalho** ⁴¹⁾ zagen een duidelijke R.T.-verkorting hiermede.

Mijns inziens kan men een dergelijk subcutaan vochtdepôt niet vergelijken met de complexe weefselverandering bij het oedeem, zoodat ook het resorptiemechanisme niet vergelijkbaar is.

Ook de relatie van NaCl- en waterhuishouding bij oedeemvorming is overbekend en is dan ook in verband met de R.T. bestudeerd. Hierbij moet men onderscheid maken tusschen bepalingen van NaCl- en watergehalte van de cutis en van de subcutis.

Nadel ¹⁰²⁾ en **Urbach en Bauer-Jokl** ¹³³⁾ bepaalden met een ponsmethode intravitaal uit kleine gedeelten van de cutis bovenstaande waarden, andere auteurs maken dit onderscheid echter niet. **Urbach en Bauer-Jokl** ¹³³⁾ konden slechts in de helft van de gevallen een congruentie in de verhouding van het watergehalte van de cutis en de R.T. vinden; **Nadel** ¹⁰²⁾ meende eveneens, dat de R.T. geen uitsluitsel geeft over het water- en chloorgehalte van de cutis.

Adlersberg en Perutz ³⁾ konden daarentegen bij konijnen door NaCl-toevoer gedurende enkele dagen een verkorting van de R.T. verkrijgen en toonden een toename van het NaCl-gehalte van de huid aan. Ook zagen zij een parallel tusschen de R.T. en het NaCl-gehalte van het bloed en hebben de verklaring van de R.T.-verkorting gezocht in de prae-oedemateuze toestand van de huid als uitdrukking van de verhoogde hydratatiecapaciteit door het toegenomen NaCl-gehalte.

Bij den mensch verkregen **Perutz en Guttman** ¹⁰⁷⁾ door toediening van 15 gr. NaCl per os na 6 uren reeds een R.T.-verkorting van 52 naar 18 minuten. Hierbij herinner ik aan de NaCl-retentie bij pemphigus, welke **Fon-**

robert ⁴⁰⁾ vermeldde en waarbij een gecoördineerde waterretentie en R.T. verkorting optreedt.

Hopf ⁶⁶⁾ verkreeg bij normale proefpersonen na 14 tot 25 dagen keukenzoutvrij dieet een verlenging van de R.T., hetgeen overeenkomt met de resultaten van **Strathmann** ¹²⁹⁾. Deze schrijver meent, dat het verdwijnen van het Natrium-overschot in de huid leidt tot een vermindering van de weefselhydratie, dus ook tot een minder snelle resorptie.

Ook werd de invloed van het **zuur-base evenwicht** op de resorptie van de proef nagegaan. Reeds vermeldde ik, dat **Feldman** en **Reifsneider** ³⁸⁾ bij sterke alkalosis, veroorzaakt door NaHCO_3 , een versnelling van de resorptie zagen, waarna toediening van NaH_2PO_4 de alkalireserve deed dalen en de R.T. stijgen.

Ook **Baar** en **Benedict** ⁴⁾ zagen na het geven van NaHCO_3 een verkorting van de R.T. en na NH_4Cl een verlenging van de R.T. optreden. Zij verwijzen hierbij naar de theorie van **Schade** over het paraplasm. (Dit is het extracellulaire deel van het bindweefsel en het stroombed van het weefselvocht). De bestanddeelen hiervan zijn de collagene vezels en de homogene grondsubstantie, in welke laatste juist de waterretentie plaatsvindt. Volgens **Schade** zouden de OH-ionen de waterretentie hiervan bevorderen, terwijl de H-ionen de aviditeit van deze colloïden zouden verminderen. Men vraagt zich af, of bij diabetische acidosis een afname van deze aviditeit bestaat en de neiging tot dehydratie verklaart.

Adlersberg en **Perutz** ³⁾ vinden eveneens bij konijnen een versnelling van de intracutane resorptie na toediening van NaHCO_3 . In hoeverre effect van de alkaliseering of van de toevoer van het natrium?

Daarentegen verklaren **Cohen**, **Applebaum** en **Hainsworth** ²⁸⁾ de verkorte R.T. bij arterieele obliteraties door een locale acidosis, veroorzaakt door de locale anoxaemie, zij verwijzen hierbij naar de thans geheel verlaten oedeemtheorie van **Fischer** ³⁹⁾, die een verhooging van de hydrophiele kracht van de colloïden bij acidose aannam.

Labbé, **Heitz** en **Violle** ⁷⁵⁾ kunnen geen effect of correlatie van de alkalireserve ten opzichte van de proef van **MacClure** en **Aldrich** vinden en zeker niet bij arterieele aandoeningen, de R.T.-verkorting als **Cohen** c.s. verklaren. De veneuze stase, waarbij deze locale acidosis hoogstens zou kunnen voorkomen (hierbij steunende op een onderzoek van **Dautrebande**, **Davies** en **Meakins** ³¹⁾), komt bij arterieele aandoeningen toch niet voor. Zij meenen dan ook, dat bij deze afwijking locale evenwichts-stoornissen van de weefselvochten optreden, welke men aantreft bij patienten met oedeem, hoewel bij arterieele obliteraties in hun gevallen elke aanwezigheid van subcutane infiltratie ontbreekt. En zij komen aldus tot de aanname van een „hydrophile tissulaire”, welke op zichzelf een onbekend mechanisme is.

Een onderzoek van deze schrijvers over de intracutane resorptiesnelheid met verschillende isotone vloeistoffen van verschillende pH leverde geen evidente resultaten op; de langste R.T. echter bleek de oplossing met een pH van 7 te vertoonen.

Het verschijnsel van de secundaire vergrooing van het primair intracutaan gespoten vochtdepôt bleef niet onopgemerkt. **Adlersberg** en **Perutz** ³⁾

meenden, dat de 0,9% NaCl-oplossing hypertoon was t.o.v. de electrolyten-concentratie in de huid en alvorens geresorbeerd te worden, eerst dit verschil nivelleerde door water op te nemen. Bij proefdieren zagen zij een duidelijk verschil in resorptietijd van hypertonische, physiologische en hypotone NaCl-opl. intracutaan, welke laatste het snelste geresorbeerd werd. Reeds verschillen van 0,1% NaCl gaven duidelijke R.T.-variaties te zien. **Gilbert-Dreyfus** ⁵⁵⁾ en **Labbé, Heitz en Violle** ⁷³⁾ zagen dit onderscheid niet optreden. **Chevallier** en **Stiffel** ²⁶⁾ wezen ook op een vergrooting van de papel, welke toenam naarmate de NaCl-concentratie van de gebruikte oplossing sterker was. Maar zij verklaarden zulks door een locale ontstekingsreactie van het NaCl op de huid, welke evenwel geen invloed van betekenis op de R.T. zou hebben, vooral niet bij oedeempatienten.

Belicoff ¹³⁾ verrichtte, naar aanleiding van een soortgelijk onderzoek van **Meineri** (geciteerd door **Belicoff**), een proef met een apparaatje, dat ter plaatse van de intracutane injectie met collodion op de huid werd bevestigd. De grootte van het intracutane vochtdepôt is waar te nemen door dit glazen halve bolletje te vullen met water en vervolgens de verplaatsing van dit water te observeren in de op het bolletje geplaatste capillair. Hij zag steeds een vergrooting van het primaire intracutane vochtdepôt (hij gebruikte 0,9% NaCl-opl. 0,1 c.c.), welke bij normale personen 2½ maal zoo groot was als de primair ingespoten vloeistof. De gemiddelde totale R.T. bedroeg 1 uur 35 minuten tot 1 uur 55 minuten, waarbij de resorptietijd van de primaire papel vrijwel steeds 25 minuten bedroeg.

Bij oedeem zag hij, evenals **Debenedetti** en **Currados** (citaat **Belicoff**) ¹³⁾ zoowel een kleiner volume van de primaire als van de secundaire papel ontstaan. Hij verklaart de verkorte R.T. bij oedeem door het ontbrekend vermogen van de huid om te kunnen reageeren met toestrooming van weefselvocht naar de injectieplaats. Deze z.g.n. reactieve phase van de huid maakt volgens deze onderzoeker juist het essentiële verschil uit tusschen de oedemateuze huid en de normale huid. Hij verwijst hierbij naar **Pilcher** ¹¹⁰⁾, die dit ontbrekende reactievermogen van de huid bij oedeem demonstreerde door intracutane injectie van lymphagoga als codeïne en morphine.

We hebben gepoogd de proef van **Belicoff** ¹³⁾ te controleren, maar kunnen ons niet vereenigen met zijn standpunt en kunnen ook niet het nauwkeurige eindpunt van de resorptie (hetgeen toch juist een zwak punt in de geheele test van **MacClure** en **Aldrich** vormt) bepalen met deze methode.

De relatieve fout in deze bepaling, door de samentrekking van het collodion en de zwaarte van het glazen bolletje met capillair veroorzaakt, bleek veel te groot voor de subtiële volumevariaties hiermee aangegeven. Inderdaad hebben we diverse malen deze vergrooting van de primaire papel waargenomen (doch niet kunnen registreren); vaak bleek dan de proefpersoon neiging tot allergische reacties als rhinitis vasomotoria, asthma bronchiale of urticaria te vertoonen, bij welke laatste we dan denken aan een reactie van de huid met de H-stoffen van **Lewis**; evenwel was er geenszins een dergelijke constante correlatie met de allergische diathese en de secundaire ver-

grooting van de intracutane vloeistof waar te nemen. Indien deze wel aanwezig was, dan vonden we soms een verlenging van de R.T. tot 3 uren. We vermeldde reeds het gebruik van adrenaline, pilocarpine en andere pharmaca in de injectievloeistof. **Klein** ⁷²⁾ las de R.T. van 0,9% NaCl-oplossing af tegen de R.T. van een zelfde hoeveelheid intracutaan ingespoten 5,5% glucose-oplossing. Deze laatste isotone vloeistof bleek een vrij constante R.T. te vertoonen (50-60 minuten) en ook bij oedeem een veel minder sterke verkorting van de resorptie te ondergaan dan het physiologisch NaCl, zoodat juist de versnelde resorptie van deze laatste vloeistof des te sterker uitkomt bij pathologische toestanden.

Ook een andere variatie op de test van MacClure en Aldrich bestaat:

Adlersberg en **Perutz** ⁴⁾ gebruikten als intracutane injectievloeistof oplossingen van histamine, morphine, coffeine, hydrophiele en hydrophobe colloïden (zie **Perutz** en **Guttmann**) ¹⁰⁷⁾, voorafgegaan door intraveneuze injectie van congorood. Uit de hierbij optredende roodkleurig door imbibitie van deze papels, werden conclusies getrokken over den invloed van deze stoffen op de weefselhydrophilie (i.c. zwellingskracht van de colloïden) en op de doorlaatbaarheid van het capillaire systeem.

Frenkel ⁴³⁾ kwam op een dergelijke wijze met congorood of trypaanblauw tot de verhoogde capillairpermeabiliteit door **Padutin**.

Von Lesczcyński en **Blatt** ⁸²⁾ verrichtten eveneens een dergelijk onderzoek met extracten van klieren met interne secretie, waarbij zij als eenheid de roodkleuring met congorood van het intracutane histamine-depôt nemen. Het aldus optredende „chromo-hormonale” beeld zou bij hormonale stoornissen door hyperfunctie van de endocrine klieren een inzicht geven door een corresponderende sterkere imbititie van de betreffende orgaanextract-papels.

Uit de bovenvermelde publicaties krijgt men echter den indruk, niet al te veel waarde te mogen hechten aan deze methodiek.

Het zal den lezer reeds opgevallen zijn, dat de meeste literatuuropgaven vooral tusschen 1925 en 1930 liggen; hierna werd betrekkelijk weinig gepubliceerd over de proef van MacClure en Aldrich. Waarschijnlijk zullen de vele afwijkingen van het gedrag van deze proef, de toepassing voor klinisch gebruik niet hebben bevorderd bij de diverse ziektebeelden.

Toch zijn er ook latere publicaties b.v. die van **Hopps** en **Christopher** ⁶⁷⁾, dateerende uit 1939, waarin de klinische bruikbaarheid van deze test weer verdedigd wordt. Zij wijdden vooral hun aandacht aan het verlies aan water gedurende operaties met de gevaren hiervan voor de patient. Anderzijds wijzen zij eveneens op het gevaar van een te sterke vochttoevoer tijdens en na operatie.

Zij trachtten met behulp van de R.T. een beter inzicht in deze storingen van de waterhuishouding te verkrijgen. Hoewel zij eenerzijds uit een verkorting van de R.T. van slechts enkele minuten onder de norm (deze stelden zij op 55 minuten of langer) concludeeren tot een vochttekort in het

lichaam en door vocht te geven deze R.T. weer zien verlengen, besluiten zij anderzijds uit een eveneens verkorte R.T. bij het optreden van oedeem door een te sterke toediening van intraveneuze physiologische NaCl-opl., dat het aanwezige water gebonden is door een overmaat aan NaCl en dus niet „available” is.

Ook uit deze publicaties blijkt weer hoe voorzichtig men met conclusies moet zijn.

Uit al deze moeilijkheden blijkt de noodzakelijkheid om zich onafhankelijk van deze proef, op een geheel andere wijze een inzicht te verschaffen in de waterhuishouding en haar relatie met de proef van MacClure en Aldrich. Immers een onderzoek als het bovengeciteerde van **Hopps** en **Christopher** toont aan, dat de relatie tusschen de R.T. en het watergehalte van de subcutis zeker niet door een eenvoudige formule kan worden weergegeven.

We stelden ons daarom ten doel het extracellulaire watervolume in het lichaam te meten, waardoor wij een verhoogd of verlaagd volume hiervan konden aantonen.

Een vergelijkend onderzoek met de R.T. zou ons gegevens over de mogelijke correlatie tusschen het extracellulaire watervolume en de R.T. en hiermee een inzicht in de proef van MacClure en Aldrich kunnen verschaffen.

HOOFDSTUK V

Het onderzoek over de mogelijke relatie van het extracellulaire watervolume met de resorptiesnelheid van intracutaan geïnjecteerde physiologische zoutoplossing volgens MacClure en Aldrich.

Methode van onderzoek :

De proefpersoon gebruikt een vetloos dieet gedurende het onderzoek, te beginnen op den avond voorafgaande aan de proef, ter vermindering van een lipaemie van het serum. Lengte en lichaamsgewicht werden op den ochtend van de proef bepaald.

's Morgens werd door venapunctie met een vleugelaar 30 c.c. bloed ontnomen voor de blanco-bepalingen van CNS en Evans blue, waarna langzaam door deze naald een 5 % NaCNS-oplossing werd ingespoten. De hoeveelheid NaCNS-oplossing was afhankelijk van het lichaamsgewicht en zij bedroeg 15 tot 20 mgr. NaCNS per K.G. lichaamsgewicht.

Zes uur na inspuiting van het thiocynaat werd uit de andere arm ruim 10 c.c. bloed afgenomen voor de CNS-bepaling, benevens 5 c.c. bloed voor de bepaling van de haematocriet. Door deze naald werd een 1 % Evans blue oplossing ingespoten, waarbij de spuit enkele malen, door weer op te zuigen met bloed, werd schoongespoeld. De hoeveelheid Evans blue varieerde tusschen de 8 en 10 c.c. en was afhankelijk van het vermoedelijke plasmavolume.

De proef van MacClure en Aldrich werd hierna op de buigzijde van de onderarm in duplo 2 cm. van elkaar verricht, waarna minstens elke 10 minuten door palpatie het resorptieverloop ervan werd gecontroleerd.

Dertig minuten later werd onder minimale stuwung, wederom met een vleugelaar, uit de andere arm 20 c.c. bloed ontnomen voor de Evans blue-bepaling.

Deze bloedmonsters werden in centrifugebuizen opgevangen, waaruit volgens de op bl. 15 beschreven wijze het serum voor de bepalingen werd verkregen. Ook werden diverse malen CNS-bepalingen nog na de injectie van het Evans blue verricht, waarbij de methodiek volgens **Schreiber** ¹²¹⁾ gebruikt moet worden. De blauwe kleurstof wordt hierbij met de serumproteïnen neergeslagen door het trichloorazijnzuur.

Voorbeeld van berekeningen van het extracellulaire en interstitieele water:

Bij iemand van 1,76 M. lengte en 68 K.G. lich.gewicht werd 20 c.c. 5 % NaCNS-opl. ingespoten, terwijl de 6-uurswaarde van het bloed 4,9 mgr% CNS bedroeg, waarmede 20,4 Liter thiocynaat bereikbaar water wordt aangeduid. Aangezien 9 c.c. 10/100 Evans blue werd ingespoten en het serumgehalte (na 30 minuten) hiervan 3,24 mgr/L. bedroeg (inclusief de 3% correctie), was het plasmavolume 2,77 Liter.

49

De haematocrietwaarde was 49, zoodat het erythrocytenvolume — x 2,77
51

Liter bedroeg.

Volgens **Gregersen** en **Stewart** ⁽⁶⁰⁾ bestaan de erythrocyten voor 70 % uit water, waarin het thiocynaat zich in dezelfde concentratie bevindt als in het plasma. Dit erythrocytenwater is dus $7/10 \times 49/51 \times 2,77 = 1,86$ Liter. Het extracellulaire watervolume is dus $20,4 - 1,86 = 18,54$ Liter.

Berekent men dat ten opzichte van het lichaamsgewicht, dan is dit 27,3% hiervan. We maken bij onze berekeningen de geringe fout door het plasmavolume gelijk te stellen aan het plasmawater en voorts door liters percentagegewijs in kilogrammen lichaamsgewicht uit te drukken.

Het interstitieele, d.w.z. extravasale water berekent men door het plasmavolume in mindering te brengen van het extracellulaire water, dus hier $18,54 - 2,77 = 15,77$ Liter. Dit is ten opzichte van het lichaamsgewicht 23,2 %.

Men kan volgens **Crandall** en **Anderson** en **Kaltreider** c.s. ⁽⁶⁹⁾ deze waarden van het lichaamswater beter uitdrukken ten opzichte van het lichaamsoppervlak, waarmede zij een nauwere relatie zou vertoonen volgens deze onderzoekers.

De formule van **Du Bois** ⁽³²⁾ voor het lichaamsoppervlak luidt als volgt:
lich.opp. = $0,007184 \times \text{lich.gewicht in K.G.}^{0,425} \times \text{lengte in cm.}^{0,725}$.

We kunnen echter het lichaamsoppervlak eenvoudiger bepalen uit een nomogram, dat volgens deze formule werd vervaardigd en o.a. in het boek van **Lovatt Evans** ^(84 a) is te vinden. In dit nomogram vinden we voor de lengte en het gewicht van deze proefpersoon een lich.oppervlak van 1,82 M², zoodat het extracellulaire water ten opzichte van het lich.opp. 10,1 L/M² en het interstitieele water 8,7 L/M² bedraagt.

Als normale waarde van het extracellulaire water (volgens **Crandall** en **Anderson**) moet men 9,5 L/M² vinden.

Alvorens deze berekeningen te mogen toepassen, hebben wij ons allereerst ervan overtuigd, dat het thiocynaat zich inderdaad verdeelde in de erythrocyten en wel in 70 % van hun totale volume.

Lavietes, **Bourdillon** en **Klinghoffer** ⁽⁷¹⁾ vermeldten, dat het thiocynaat de erythrocyten binnendringt en hierin een lagere concentratie vertoont

dan in het bloedplasma. Zij gaven evenwel niet de methode aan, waarop zij dit bepaalden.

Molenaar en Roller ⁹⁰⁾ konden deze permeabiliteit van de erythrocyten voor het CNS niet aantonen. Zij vermeldde slechts in het kort, dat zij hiervoor een methode van bevriezing van de erythrocyten volgden, maar verstrekten hierover geen nadere gegevens.

Gergersen en Stewart ⁶⁰⁾ brachten Ringersche oplossing boven de erythrocytenbrei van het bloed van een proefpersoon, aan wien NaCNS was toegediend. Zij vonden, dat het thiocynaat zich gelijkelijk verdeelde over het bereikbare water in deze proefopstelling, indien men aanneemt dat de erythrocyten voor 70% uit water bestaan. Uit deze publicatie wordt niet duidelijk, op welke wijze hier de oorspronkelijke CNS-concentratie in de erythrocyten berekend werd.

Wij hebben eerst getracht door de vergelijking van de CNS-waarden in totaal bloed en in het bloedserum, de hoeveelheid CNS in de erythrocyten te bepalen. Hiertoe werd de CNS-bepaling volgens **Schreiber** ¹²¹⁾ gebruikt door heparinebloed te onteiwitten met gelijke deelen trichloorazijnzuur. Er ontstond echter in het filtraat van dit onteiwitte bloed een zeer sterke geelkleuring met het $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ reagens, waardoor wij zeer lage en volkomen onbetrouwbare uitkomsten verkregen. Deze geelkleuring berust zeer waarschijnlijk op de binding van het $\text{HPO}_4^{''}$ uit de erythrocyten aan het $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$. Toevoeging van Na_2HPO_4 aan het Ferri-reagens geeft de vorming van het gele FePO_4 (zie F. P. **Treadwell**, Lehrbuch der Analytischen Chemie. Band I. Leipzig und Wien, 1930).

Wij vonden evenwel een methode voor de bepaling van het CNS-gehalte in de erythrocyten, welke zeer nauwkeurig bleek te zijn.

Onze methode berustte juist op het omgekeerde principe van Gergersen en Stewart; n.l. wij namen precies 10 c.c. bloed af in heparine en centrifugeerden dit een half uur op 3000 toeren per minuut. Zoo nauwkeurig mogelijk werd alle plasma boven de erythrocytenbrei afgepipetteerd. Aangezien de haematocriet van dit bloed 46,5 bedroeg, bedraagt het volume van deze erythrocytenbrei 4,65 c.c. We mengden deze erythrocyten met 9 c.c. serum met een concentratie van 4,6 mgr% CNS en plaatsten dit mengsel 15 uur in een broedstoof bij 37°C , zoodat we mogen aannemen, dat een volledig diffusie-evenwicht heeft plaatsgevonden van het CNS. Vervolgens centrifugeerden we weer af en bepaalden de CNS-concentratie van het serum wederom, hetwelk nu 3,4 mgr% bedroeg. Uitgaande van de veronderstelling, dat 70% van het volume van de erythrocyten uit water bestaat, bevat 4,65 c.c erythrocytenbrei dus: $7/10 \times 4,65 = 3,25$ c.c. water. De verdunning van de oorspronkelijke serumconcentratie van 4,6 mgr%

CNS is dus $\frac{9}{12,25} \times 4,6 = 3,38$ mgr%.

We vonden 3,4 mgr%, hetgeen gezien de nauwkeurigheid van onze bepalingsmethode, wel als bewijs mag gelden voor de juistheid van de theorie van **Gergersen en Stewart** ⁶⁰⁾.

Men zal bij de beschrijving van de methode van ons onderzoek bemerkt hebben, dat wij als de tijd voor het bereiken van het diffusie-evenwicht

van het geïnjecteerde NaCNS 6 uren aannamen, volgens het inzicht van **Molenaar en Roller** ⁹⁶⁾.

We hebben bij een 50-tal van onze proeven zoowel de 2-uurs als 6-uurs-waarde van het CNS in het bloedserum bepaald. In die gevallen met een **normale** hoeveelheid extracellulair water, vonden we verschillen tusschen de 2- en 6 uren CNS-concentratie variërend van 0 tot 10%.

Als gemiddelde van deze verschillen bedroeg de variatie 5,1%.

Bij een **matig** verhoogd extracellulair watervolume bedroeg het verschil tusschen de 2- en 6-uurswaarde 2 tot 12%, met als gemiddelde 7%.

Bij een **sterk** verhoogde extracellulaire waterhoeveelheid was het verschil tusschen 2- en 6-uurswaarde 0 tot 12,5%, met als gemiddelde 6,7%.

We vroegen ons af, in hoeverre deze verschillen in 2- en 6-uurswaarde verklaard konden worden door de mate van CNS-uitscheiding in de urine.

De bepaling van het CNS in de urine verrichtten we volgens de methode van **Ginsburg en Benotti** ⁵⁷⁾; men moet voor elke urine een aparte ijkcurve maken en ervoor zorgdragen, dat de urine geen salicyl of diaceetzuur bevat, aangezien hierdoor een wijnroode kleur ontstaat met het FeCl_3 -reagens.

We vonden in een 2-tal gevallen met een **normaal** extracellulair watervolume een uitscheiding in de urine van een $\frac{1}{2}\%$ in de eerste 2 uren en van $1\frac{1}{2}\%$ (van het ingespoten NaCNS) in de eerste 6 uren na injectie bij het ééne, respectievelijk 1 en 2% bij het andere geval.

Het verschil tusschen de 2- en 6-uurswaarde van het serum-CNS bedroeg in het eerste geval 7% en in het andere 9%.

Een 2-tal gevallen met een **matig** verhoogd extracellulair watervolume gaven als overeenkomstige urine-CNS-hoeveelheden 1 en 2% in het ééne geval, en $\frac{1}{4}$ en 0,6% in het andere. De respectievelijke verschillen van de serumwaarden bedroegen 4 en 8%.

Uit deze getallen volgt wel, dat men de verschillen van 2- en 6-uurswaarde in het bloedserum niet kan verklaren door een versterkte of verminderde uitscheiding van CNS in de urine gedurende deze periode.

De methode van **Stewart en Rourke** ¹²⁸⁾ om door middel van een verdwijningscurve het moment van het CNS-diffussie-evenwicht vast te stellen, wordt door enkele niet-meetbare factoren beïnvloed. We kunnen toch niet de uitgescheiden hoeveelheid NaCNS door de speekselklieren, pancreas en lever in de tractus digestivus vaststellen. Ook is de uitscheiding in het zweet en het neussceet niet te meten, terwijl bijvoorbeeld door het reticulo-endotheliale systeem ook NaCNS kan worden opgenomen.

Met het aannemen van een diffusieperiode van 6 uren, blijkt uit de geringe verschillen tusschen de 2- en 6-uurswaarden een kleine afwijking in de berekening van het extracellulaire watervolume te bestaan, welke 0 tot 3% bedraagt.

De uitscheiding van het CNS in de urine in deze tijdsperiode kunnen we verwaarlozen.

Aangezien het eiwitgehalte van het normale weefselvocht onbekend is en het eiwitgehalte van oedeemvocht variërende waarden vertoont, brachten wij **niet** zoals **Lavietes** c.s. ⁹⁷⁾ een correctie aan voor het CNS-verskil tus-

schen bloedplasma en interstitieel vocht bij de berekening van het extracellulaire watervolume.

We hebben eenige malen een ultrafiltraat van thiocynaathoudend serum vervaardigd met een collodionfilter. In 2 gevallen bedroeg het serum CNS-gehalte 6,5 en 5,4 mgr%, waarvan het ultrafiltraat respectievelijk 4,75 en 4,35 mgr% CNS bevatte. De overeenkomstige verschillen tusschen het serum en ultrafiltraat waren dus 26,5 en 19,4%.

Een poging om de CNS-waarde van een ultrafiltraat van gehaemolyseerd bloed te bepalen mislukte, aangezien door toevoeging van het $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ reagens zoowel bij de blanco als bij het CNS-houdende filtraat, een sterke geelkleuring optrad.

A. Bepaling van het extracellulaire water bij een aantal normale proefpersonen; vergelijking met de proef van MacClure en Aldrich

Het onderzoek geschiedde steeds volgens de op bl. 60 beschreven methode en werd verricht bij een aantal artsen, medische studenten en analysten. Nadeelige gevolgen van dit onderzoek, dat uit den aard der zaak ambulans werd verricht traden niet op. Wel zagen we in 3 gevallen klachten van kortdurende hoofdpijn, duizeligheid en paraesthesieën in de extremiteiten ontstaan ongeveer 20 minuten na de injectie van de 5% NaCNS-opl., welke klachten niet langer dan een half-uur bleven bestaan.

Slechts bij één proefpersoon, die een asthenische habitus vertoonde (no. 104), trad een neiging tot collaps op, welke toestand enkele uren aanhield.

Deze verschijnselen zagen we nooit optreden bij ons onderzoek van patienten, die voor het meerendeel bedlegerig waren.

Rangschikken wij de gevonden waarden in een tabel, waarin lengte en gewicht met het hieruit volgens **Du Bois** ³²⁾ bepaalde lichaamsoppervlak ook voorkomen, dan krijgen we de volgende reeks van uitkomsten:

TABEL I zie bldz. no. 83

Bij de beschouwing van deze waarden valt ons op, dat de percentages van het **extracellulaire water** ten opzichte van het lichaamsgewicht uitgedrukt, vrij groote verschillen vertoonen. Ook **Gregersen en Stewart** ⁴⁰⁾ wezen op de groote individuele verschillen in dit „thiocyanate available water” per K.G. lichaamsgewicht, zij het dat hun onderzoek bij honden verricht werd. We zien als uitersten van het extracellulaire water 31,2% en 21,9% t.o.v. het lich. gewicht.

Het gemiddelde percentage van dit water bedraagt 26,9%, hetgeen dus hoger is dan de percentages door **Crandall en Anderson, Cachera** ²⁴⁾ en **Lavietes** c.s. ⁷⁹⁾ opgegeven, aangezien deze varieeren tusschen de 20 en 24%.

Aangezien **Kaltreider** c.s. ⁽⁶⁹⁾, evenals **Crandall** en **Andersen** meenen, dat het volume van het extracellulaire water eerder een nauwe correlatie met het lichaamsoppervlak dan met het lichaamsgewicht vertoont, hebben we deze berekening eveneens verricht.

Deze auteurs vonden, dat deze waarde gemiddeld voor het extracellulaire water 9,5 L/M² bedroeg; wij zagen als uitersten voor deze verhouding 11,5 en 8,5 L/M², met als gemiddelde waarde 10 L/M².

Ook het **interstitieele watervolume** werd berekend, door de waarde van het plasmavolume in mindering te brengen van het extracellulaire water.

Drukken we de verhouding hiervan uit in het lichaamsgewicht, dan vinden we hiervan als uitersten 27 en 18,3%, met als gemiddelde waarde 24,2%. Berekend ten opzichte van het lichaamsoppervlak is deze verhouding gemiddeld 8,6 L/M².

Vergelijken we het getal van 24,2% met de gegevens van **Molenaar** en **Roller** ⁽⁷⁰⁾, wier bevindingen tusschen de 20 en 25% interstitieel water vermelden, dan blijken onze gegevens dus eerder met deze laatste onderzoekers overeen te komen, dan met die van de Amerikaansche auteurs. Waarschijnlijk is de gedeeltelijke oorzaak hiervan gelegen in de verschillende tijdsperiodes, welke voor het diffusie-evenwicht worden aangenomen.

Nemen we echter bijvoorbeeld proefpersoon no. 70; we vinden hier 30,1% extracellulair water volgens de 6-uurswaarde van het serum-CNS (waarbij inbegrepen de correctie van het water in de erythrocyten).

De 2-uurswaarde bleek 9% hooger te zijn dan de 6-uurswaarde van het CNS, maar volgens de 2-uurswaarde berekend bedroeg het extracellulaire water toch nog 27,1%, hetgeen dus maar 3% verschil uitmaakt en volgens **Crandall** en **Anderson's** opgave dus nog veel te hoog is.

We moeten wel concluderen tot een vrij groote individualiteit van het extracellulaire watergehalte, zoowel berekend t.o.v. het lichaamsgewicht als t.o.v. het lichaamsoppervlak.

Bij de beschouwing van de resorptietijden van de proef van **MacClure** en **Aldrich** valt ook hier de sterke variatie van de gevonden waarden op. We zien toch zelfs al een minimumwaarde van 25 minuten en een maximale uitkomst van ruim 2 uren, bij welke laatste observatie moet worden toegevoegd, dat hier een sterke secundaire reactie op het inspuiten van de physiologische NaCl-oplossing optrad.

Als gemiddelde waarde vinden we 55 minuten voor de R.T., maar gezien de sterke afwijking hiervan bij normale personen mogen we hieraan niet te veel waarde hechten.

Een vergelijking van de R.T.-uitkomsten met de getallen voor het extracellulaire en interstitieele water levert géén enkele correlatie tusschen deze waarden op.

Over de relatie van het extracellulaire watervolume en de R.T. bij hartaandoeningen

In het literatuuroverzicht van de proef van **MacClure** en **Aldrich** trof ons

de betrekkelijke eensgezindheid van de bevindingen over de R.T. bij hart-aandoeningen en in het bijzonder bij decompensatio cordis.

Men vraagt zich af, in hoeverre de hierbij gevonden verkorting van de R.T. afhankelijk is van de mate van oedemateuze doordrenking van het lacunaire systeem van de subcutis. Voorts stelt men zich de vraag of de grootte van dit extracellulaire watervolume aantoonbaar is met onze thiocya-naatmethode, waarbij wij vooral denken aan het z.g. prae-oedeem, dat zich juist vaak aan de klinische waarneming onttrekt.

We vermelden hieronder in tabel 2 onze gegevens bij 15 hartlijders volgens dit onderzoek verkregen :

TABEL II (zie bldz. 84/85)

Bij de vergelijking van het klinisch aantoonbare „pitting oedeem” aan de voorzijde van de onderbenen en de verkregen waarden van het extracellulaire watervolume mag men concludeeren, dat men een grove parallel mag trekken tusschen de graad van het praetibiale oedeem en de grootte van het extracellulaire watervolume, uitgedrukt t.o.v. het lichaamsgewicht.

Ziet men echter de waarden bij patient no. 78, waarbij we klinisch een licht praetibiaal oedeem aantoonen, doch bij wien het extracellulaire waterpercentage volgens onze waarden betrekkelijk laag was, dan vraagt men hiervan een verklaring. Deze explicatie moet mijns inziens gezocht worden in de sterke adipositas van de patient, waarbij men een relatief lager extracellulair waterpercentage vindt dan bij normalen en welke factor in de berekening van deze laatste patient overheerscht.

Drukt men het extracellulaire water uit t.o.v. het lichaamsoppervlak, dan is deze verhouding bij hem $10,9 \text{ L/M}^2$ en dus licht verhoogd.

Een dergelijke vraag houdt ook het gevonden watervolume bij patient no. 34 in, bij wie klinisch geen oedeem aanwezig was. We vinden hier een extracellulair waterpercentage, dat iets aan de hooge kant ligt en vooral uitgedrukt t.o.v. het lichaamsoppervlak duidelijk verhoogd is n.l. $11,2 \text{ L/M}^2$. We vragen ons af, in hoeverre hier juist de uitdrukking prae-oedeem gebezigd mag worden. Het was een forsche, dikke vrouw, bij wie de adipositasfactor zooals hierboven vermeld werd, waarschijnlijk de gevonden extracellulaire waterwaarde (t.o.v. het lichaamsgewicht) drukte. Dit laatste zien we ook gedemonstreerd bij patient no. 35.

In die gevallen, waar juist een magerzucht bestaat, zooals bij patient no. 28, vinden we ondanks een gering praetibiaal oedeem een vrij sterke verhooging van het extracellulaire waterpercentage.

Wat betreft het aantoonen van de overeenkomstige daling van het lichaamsgewicht van oedemateuze hartpatienten door de behandeling en van de vermindering van het extracellulaire watervolume, dit onderzoek werd verricht bij no. 25.

Patient was in 6 weken tijds 8,1 K.G. in gewicht afgenomen, terwijl het extracellulaire watervolume met 11,23 Liter verminderde. We herinneren eraan, dat we zonder de bepaling van het CNS-gehalte in het oedeemvocht zelve, slechts zeer grof dit watervolume meten. Deze fout zal toenemen,

naarmate dit extracellulaire watervolume groter is, zodat wij ons niet kunnen verwonderen over dit gevonden verschil.

Tusschen de R.T. en de grootte van het extracellulaire watervolume kunnen we geen constante verhouding vaststellen. Reeds onze bevindingen bij de reeks normale personen wezen op een sterke variatie van de R.T.-waarden. Bij sterk gedecompenseerde hartpatiënten met uitgebreid oedeem als patient no. 25 en no. 73 zien we inderdaad een vrij aanzienlijke verkorting van de R.T.

We zien echter bij een toch ook sterk toegenomen extracellulair watervolume bij patient no. 28 slechts een matige verkorting van de R.T., bij patient no. 89 is bij een dergelijke verhouding de R.T. zelfs hoog normaal.

Bij een aantal patienten met variaties van dit watervolume tusschen hoog en laag normale waarden kunnen we evenmin eenige correlatie met de R.T. constateeren, waarbij patient no. 8 en no 48 als voorbeelden mogen gelden.

C. Over de relatie van het extracellulaire watervolume en de R.T. bij schildklierandoeningen

We vermelden bij het overzicht van de proef van MacClure en Aldrich een reeks tegengestelde bevindingen en conclusies bij schildklierandoeningen. **Bartlett** ¹⁰⁾ concludeert op grond van het optreden van long en hersenoedeem tijdens postoperatieve thyreotoxische crisen, tot een neiging tot waterretentie bij hyperthyroidie.

Volgens deze auteur mag een eventueel beschadigde leverfunctie geen betekenis in deze stoornis van de waterhuishouding worden toegekend. Ook vermeldt hij geen relatie van dit oedeem met de hartfunctie, doch hij meent als verklaring van deze waterretentie een beschadiging van nerveuze centra te kunnen aanvoeren. Waarschijnlijk zoekt hij deze laesie in het diëncephalon, welke volgens hem veroorzaakt wordt door anoxaemie, oedeem en acidosis.

We hebben getracht bij een reeks van 20 patienten met de meest uiteenlopende schildklierandoeningen, een correlatie tusschen het extracellulaire watervolume, de R.T. en de afwijking van het basaalmetabolisme vast te stellen.

Zie TABEL 3 op bldz. 86/87

Morbus Basedow :

Bij de beschouwing van de belangrijkste gegevens over het tweetal patienten met Morbus Basedow valt direct het duidelijk verhoogde percentage van het extracellulaire water op. Men vraagt zich af, in hoeverre bij patient no. 13, die in een zeer slechte voedingstoestand verkeerde (42,3 K.G. lichaamsgewicht !) een extracellulaire waterhoeveelheid van 15 liter zich

aan klinische waarneming in de vorm van oedeem kan onttrekken. Bij deze patient werd geen onderzoek verricht naar de CNS-uitscheiding in de urine, welke mogelijk sterk verhoogd zou kunnen zijn met deze versnelde stofwisseling en waarmede een te lage CNS-concentratie in het bloedserum verklaard zou kunnen worden. Anderzijds denkt men bij een dergelijke stoornis van de stofwisseling toch ook aan een mogelijke permeabiliteitsstoornis van de weefselcellen voor het CNS, hetgeen ook een verklaring voor de gevonden waarden zou kunnen opleveren.

Bij de uitdrukking van het extracellulaire water in het lichaamsoppervlak, zien we bij patient no. 13 echter nauwelijks een verhoogde waarde hierdoor aangegeven.

De proef van MacClure en Aldrich wijst een matige verkorting van de R.T. aan, welke zeker niet zooals Mora⁹⁸⁾ meent, een maat vormt voor de ernst van de thyreotoxicose. Ook bleek de verkorting van de R.T. niet parallel te verlopen aan de verhooging van de grondstofwisseling.

Hyperthyreoidie (zie tabel 3)

Bij een 8-tal van dergelijke ziektegevallen vertoonen onze gegevens slechts bij 2 van deze patienten een verhoogd extracellulair waterpercentage (no. 27 en no. 43). De waarden hiervoor bij de andere proefpersonen variëren tusschen hoog en laag normaal.

Elke correlatie met de hoogte van de grondstofwisseling ontbreekt hierbij, terwijl de gevonden waarden voor de R.T. een dusdanig sterke schommeling vertoonen, dat wij deze getallen evenmin met het extracellulaire watervolume als met het basaalmetabolisme in eenig verband kunnen brengen.

De sterk verlengde R.T.-waarde bij patient no. 90 werd veroorzaakt door een zeer uitgesproken secundaire reactie van de huid op de intracutaan gespoten physiologische NaCl-oplossing. Een allergische diathese konden wij bij deze patient in de anamnese niet vaststellen.

Diverse schildklieraandoeningen (zie tabel 3)

Ook bij deze groep patienten ontbrak klinisch elk spoor van oedeem (behalve bij no. 40) en slechts bij patiente no. 16 vonden wij een matige verhooging van het extracellulaire watervolume aangeduid door het thio-cyanaat.

Bij de vergelijking van de gegevens over de andere gevallen blijkt deze patiente ook een vrij hoog lichaamsgewicht voor haar lengte te bezitten, hetgeen aangezien deze adipositasfactor toch van belang is gebleken bij de beoordeling van de waterwaarden t.o.v. het lichaamsgewicht, het percentage van het extracellulaire watervolume bij deze patient relatief verlaagd heeft.

Eenige relatie tusschen het basaalmetabolisme, het extracellulaire watervolume en de R.T. ontbrak ook in deze groep van patienten.

Slechts één observatie van een met schildklierpreparaten behandeld geval van myxoedeem stond tot onze beschikking. We vermeldden over deze patiente no. 40 reeds eerder het sterke verschil tusschen de R.T. van de proef in de huid van de harde oedemateuze onderbenen verricht en in de

huid van de onderarmen, welke een ietwat deegachtige consistentie vertoonden. Op de onderbenen was de R.T. vrijwel gelijk nul, daarentegen op de onderarm normaal. Het basaalmetabolisme was slechts weinig verlaagd, maar we vermeldde reeds dat aan deze patiente gedurende langen tijd schildklierpraeparaten waren voorgeschreven.

Het extracellulaire watervolume liet een zeer normale waarde volgens onze gebruikelijke methode zien, hoewel klinisch toch oedeem van de beenen in sterke mate en van de armen in veel geringere graad aantoonbaar was.

Men vraagt zich af, in hoeverre dit lichaamswater zich wel extracellulair of althans zich in een voor thiocynaat bereikbare phase bevindt.

Cretenisme (zie tabel 3)

Deze 2 gevallen waren reeds jarenlang met schildklierpraeparaten behandeld. Patient no. 21 was een zeer kleine en zeer dikke vrouw, waarbij de adipositasfactor wel zijn invloed uitoefent op de waarden van het extracellulaire water, welke t.o.v. het lichaamsgewicht uitgedrukt laag normaal zijn. Bij patient no. 41 vinden wij verhoogde waarden voor het extracellulaire water.

Opmerkelijk is het veel minder sterk uiteenlopende verschil voor de extracellulaire waterwaarden, indien men deze t.o.v. het lichaamsoppervlak berekent.

Overigens kunnen we uit deze 2 observaties geen conclusies trekken over de verhouding hiervan met de R.T.

D. Relatie van het extracellulaire watervolume en de R.T. bij nieraandoeningen

Hier beperkten onze observaties zich tot een 5-tal patienten, waarvan slechts één geval (no. 102) oedeem vertoonde (zie tabel 4). We vonden bij deze patiente een enorm hoog extracellulair watervolume, dat vrijwel de helft van het lichaamsgewicht bedroeg. De oorzaak van dit klinisch zeer sterk uitgesproken oedeem berustte op een intercapillaire nephrosclerose. Ondanks dit enorme oedeem bleek de R.T. op de licht oedemateuze onderarmen nauwelijks verkort te zijn, waarmee de verklaring van de R.T.-verkortening door een algemeene hydrophilie niet in overeenstemming is te brengen. Slechts ter plaatse van het sterke oedeem van de beenen en buik bleek de R.T. vrijwel gelijk nul, zoodat de verklaring van de versnelde resorptie van het intracutane vochtdepôt alleen opgaat ter plaatse van sterk oedeem. Ter plaatse van licht oedeem schijnt deze factor echter voor de mechanisch vergemakkelijkte verspreiding van de ingespoten zoutoplossing nauwelijks of geen invloed meer uit te oefenen.

De andere nierpatienten vertoonden een extracellulair watervolume met normaal tot hoog normale uitkomsten, waarbij de R.T. eveneens normale waarden liet zien. Hiermede kunnen we de bevindingen van Kunde⁷⁴⁾ bevestigen.

E. De relatie van het extracellulaire watervolume en de R.T. bij scarlatina

We vinden bij ons overzicht van de resorptieproef een aantal suggestieve bevindingen vermeld, zooals relatie van de R.T. met de toxiciteit, complicaties, temperatuur, exantheem en dergelijke.

Bij ons onderzoek bij 9 kinderen met scarlatina (zie tabel 4) vonden wij een lichte verhooging van het extracellulaire waterpercentage, volgens de door ons gevonden norm hiervoor met de thiocyanaatmethode.

Robinow en Hamilton ¹¹³⁾ wezen juist op dit relatief verhoogde watervolume bij kinderen, zoodat we geen betekenissen aan onze bevindingen in verband met de scarlatina mogen hechten.

We konden geen relatie tusschen dit verhoogde extracellulaire watervolume en de R.T. vinden; de R.T. varieerde weer sterk en hield ook geen verband met het exantheem, zooals we bij patient no. 91 kunnen zien.

Ook zagen we geen relatie van de R.T. met de leeftijdsgrenzen, zooals **Leonhardt** ⁸⁰⁾ vermeldt.

F. Relatie van het extracellulaire watervolume en de R.T. bij adipositas

Cachera ²⁴⁾ wees erop, dat dikke mensen per K.G. lichaamsgewicht minder gehydrateerd zijn dan de mageren. Een feit, dat **Robinow en Hamilton** ¹¹³⁾ eveneens vermelden. Zij verklaren dit met het geringe watergehalte van het vetweefsel, dat n.l. slechts 30% water bevat.

Anderzijds vermelden wij over dit onderwerp bij de proef van MacClure en Aldrich, dat juist bij vetzucht een labiele waterbalans bestaat met de neiging tot waterretentie. Waarmede juist de gevonden verkorting van de R.T. wordt verklaard. Deze waterretentie zou in de subcutis of volgens **Urbach en Bauer-Jokl** ¹³³⁾ in de cutis plaatsvinden.

Bezien we onze gegevens, welke we verkregen bij een 4-tal gevallen van adipositas, (zie tabel 4) dan treffen ons de relatief lage waarden voor het extracellulaire water t.o.v. het lichaamsgewicht.

We kunnen dus deze verminderde hydratietoestand per K.G. gewicht bevestigen. Ook ten opzichte van het lichaamsoppervlak blijven de waarden voor het extracellulaire watervolume bij 3 van de 4 patienten onder de norm. We konden geen verkorting van de R.T. vaststellen, eerder bleken deze waarden hoog normaal te zijn.

G. Relatie van het extracellulaire watervolume en de R.T. bij longaandoeningen

Bij lobaire pneumonie vinden we bij de proef van MacClure en Aldrich meestal een verkorting van de R.T. vermeld, terwijl bij longtuberculose eveneens dergelijke bevindingen gepubliceerd werden.

We hebben bij een 9-tal longpatienten met uiteenlopende aandoeningen

in diverse stadia van genezing een nader onderzoek over de bovenvermelde relatie ingesteld (zie tabel 5).

Onze bevindingen leverden weinig bijzonderheden op, behalve in geval no. 77 waar we een onverklaarbaar hoog extracellulair watervolume vonden. Bij de andere proefpersonen, varieerden de waarden van dit watervolume tusschen hoog en laag normaal, terwijl we ook voor de resorptietijden normale waarden vonden.

Een uitzondering voor dit laatste vormden 2 patienten met asthma bronchiale, die een vrij sterk verlengde R.T. vertoonden, veroorzaakt door een secundaire reactie van de huid.

H. Relatie van het extracellulaire watervolume en de R.T. bij leveraandoeningen

Voor al in de Fransche literatuur vinden we een versnelde resorptie van de intracutane test bij cirrhosis hepatis met of zonder ascites vermeld; volgens anderen ook bij hepatitis optredend.

Onze waarnemingen beperkten zich tot een drietal aandoeningen van de lever, waarbij de waarden voor het extracellulaire water, evenals die voor de R.T. geen significante afwijkingen van de norm vertoonden (zie tabel 5).

I. Relatie van het extracellulaire watervolume en de R.T. bij aandoeningen van de tractus digestivus

Voor al in paediatrische publicaties worden diverse tegengestelde bevindingen over de duur van R.T. bij darmaandoeningen vermeld, vooral bij de hierdoor veroorzaakte dehydratietoestanden.

Deze laatste toestand is nu juist ook een twistpunt bij de bepaling van het extracellulaire watervolume met thiocynaat. **Robinow** en **Hamilton** ¹¹³⁾ zagen een verlaging hiervan optreden bij dehydratie, maar **Molenaar** en **Roller** ⁹⁶⁾ vonden een verhooging hiervan bij dehydratie. Zij verklaren dit phenomeen met een veranderde celpermeabiliteit voor CNS.

Bij een 5-tal patienten met diverse aandoeningen van de tractus digestivus (zie tabel 5) konden we een 2-tal interessante waarnemingen verrichten. Zij betreffen de patienten no. 80 en 106, welke beiden in een zeer uitgedroogde toestand verkeerden, hetgeen reeds enkele weken bestond.

Het extracellulaire watervolume moet bij een dergelijke toestand toch duidelijk verminderd zijn, maar evenals **Molenaar** en **Roller** ⁹⁶⁾ verkregen we een onverwachte hooge uitkomst voor dit watervolume met onze methode. We moeten wel aannemen, dat met het thiocynaat in dergelijke gevallen niet alleen extracellulair, maar ook intracellulair water wordt bereikt.

De R.T.-waarden bij deze gedehydrateerde patienten waren verlengd, terwijl zij bij andere patienten evenmin een correlatie vertoonden met het extracellulaire watervolume.

J. Relatie van extracellulaire watervolume en R.T. bij een aantal verschillende aandoeningen

Deze groep van 17 patienten, welke een zeer heterogeen aantal ziektegeval-
len vertegenwoordigt, was moeilijk onder te brengen bij de reeds vermelde
aandoeningen. We hebben ons hierbij beperkt alleen bovenvermelde relatie
na te gaan, welke evenals in de vorige groepen niet aanwezig is in de zin
van een verkorting of verlenging van de R.T. bij een toegenomen of ver-
kleind extracellulair watervolume (zie tabel 6).

SAMENVATTING

Wij hebben ons in dit onderzoek ten doel gesteld op een eenvoudige wijze een inzicht in de afwijkingen van de extracellulaire waterhuishouding te verkrijgen. Hiertoe werd gebruik gemaakt van de methode van **Crandall** en **Anderson** voor de bepaling van het extracellulaire watervolume en van de proef van **MacClure** en **Aldrich**.

Tevens werd nagegaan in hoeverre een correlatie tusschen de uitkomsten van deze twee methoden bestond, zoowel bij normale personen als bij aandoening van zeer verschillende aard.

De methode van **Crandall** en **Anderson** baseert zich op de eigenschap van natriumthiocyanaat (NaCNS), dat deze stof zich evenals NaCl zou beperken tot het extracellulaire water.

Na intraveneuze injectie van een 5% NaCNS -oplossing, waarvan de dosering 15 tot 20 mgr NaCNS per K.G. lichaamsgewicht bedroeg, werd door ons 6 uur na injectie het CNS -gehalte van het bloedserum bepaald. Men kan uit deze waarde vervolgens de hoeveelheid thiocyanaat-bereikbaar water op eenvoudige wijze berekenen.

Voor de bepaling van het thiocyanaatgehalte van het bloedserum gebruikten wij de photo-electrische colorimeter voor 2 methoden; namelijk een directe bepaling in het serum volgens **Ginsburg** en **Benotti** en een bepaling in het onteiwitte serumf filtraat volgens **Schreiber**.

Deze bepalingsmethoden werden naast elkaar gebruikt, afhankelijk van storende factoren als lipaemie en haemolyse en bleken beiden tot op 2% nauwkeurige resultaten op te leveren.

De bevinding van **Gregersen** en **Stewart**, dat het thiocyanaat, evenals het chloor de erythrocyten binnendringt, konden wij bevestigen. Indien men evenals deze onderzoekers aanneemt, dat de erythrocyten voor 70% uit water bestaan, dan blijkt het thiocyanaat in dit water eenzelfde concentratie te bezitten als in het bloedserum.

Door middel van de bepaling van het plasmavolume met **Evans** blue (eveneens met de photo-electrische colorimeter verricht) en de haematocriet, werd de totale hoeveelheid water in de erythrocyten berekend en als correctie in onze berekening van het extracellulaire watervolume aangebracht. Onze waarden van het volgens deze methode bepaalde extracellulaire watervolume, bleken bij normale personen te varieeren van 21,9 tot 31,2% van het lichaamsgewicht, met als gemiddelde waarde 26,9%.

Berekenen wij het interstitieele watervolume door van de bovenvermelde waarde het plasmavolume in mindering te brengen, dan wisselden deze

waarden bij normale personen van 18,3 tot 27%, met als gemiddelde uitkomst 24,2%. Deze bevindingen bleken overeen te komen met de proeven van **Molenaar** en **Roller**, die ook 6 uren na injectie van het NaCNS de CNS-concentratie in het bloedserum bepaalden.

Indien wij onze waarden voor het extracellulaire watervolume vergelijken met de hiervoor in de literatuur opgegeven getallen, dan blijken deze te variëren van 20 tot 24%, zoodat wij een duidelijk hoger percentage extracellulair water vonden. Aangezien in deze publicaties meestal 2 uren aangenomen wordt voor de tijdsperiode, welke benodigd is voor het tot stand komen van het diffusie-evenwicht van het thiocynaat in het bloedplasma en het interstitieele weefselvocht, vroegen wij ons af in hoeverre hierin de verklaring voor dit verschil van de extracellulaire waarden gelegen was. Door de vergelijking van de 2- en 6-uurswaarden van het serum CNS bleken onze hoogere waarden voor het extracellulaire water niet verklaard te kunnen worden, aangezien hiermede slechts een variatie van 0-3% gevonden werd.

De CNS-uitscheiding in de urine in deze 6-uursperiode bedroeg hoogstens 2% van het ingespoten NaCNS, hetgeen een te verwaarloozen factor vormt. We wijzen hierbij op de niet meetbare factor van de CNS-uitscheiding in de tractus digestivus, slijmvliessecreten en zweet, welke een nauwkeurige bepaling van het moment van het diffusie-evenwicht problematisch maakt.

Uit onze waarden voor het extracellulaire watervolume t.o.v. het lichaamsoppervlak uitgedrukt, kwam niet vast te staan dat het extracellulaire water een nauwere relatie vertoont met het lichaamsoppervlak dan met het lichaamsgewicht.

De bepaling van het extracellulaire watervolume bij patienten met klinisch aantoonbaar oedeem van cardiale en nephrogene oorsprong wijst inderdaad een toename van dit watervolume aan.

Verschillende factoren maken dat een strict paralellisme tusschen de door het lichaamsgewicht aangegeven veranderingen in de grootte van het oedeem en de hoeveelheid CNS-bereikbaar water niet kan worden verwacht.

Desondanks werd in één geval een redelijke overeenstemming tusschen deze twee waarden gevonden.

Bij dehydratietoestanden wordt een verhoogd extracellulair watervolume door het CNS aangeduid, welke tegenstrijdige bevinding alleen verklaard kan worden, indien het CNS in de cellen zou binnendringen en daardoor tevens intracellulair water zou bereiken.

We herinneren hierbij aan het overeenkomstig gedrag van het thiocynaat en het chloor.

Hierdoor wordt aan deze methode een belangrijke beperking in het onderzoek naar het extracellulaire watervolume opgelegd.

Ons onderzoek over dit watervolume werd geleid door de bevindingen van de proef van **MacClure** en **Aldrich**, zooals deze in de literatuur bij een zeer heterogene reeks van ziektebeelden worden beschreven.

Deze intracutane resorptieproef van een vochtdepôt van 0,2 c.c. physiolo-

gische NaCl-oplossing zou op zeer eenvoudige wijze door de resorptiesnelheid een inzicht geven over de hydratietoestand van het subcutane weefsel. Aangezien dit subcutane weefsel het op één na grootste extracellulaire vochtdepôt van het lichaam is, hetgeen klinisch tot uitdrukking komt bij toestanden als oedeemvorming of dehydratie, zou deze proef als aanwijzing kunnen dienen voor de grootte van het extracellulaire watervolume.

Bij normale personen bleek de resorptietijd voor dit intracutane vochtdepôt sterke variaties te vertoonen, namelijk van 25 minuten tot ruim 2 uren, waardoor wij aan onze gemiddelde waarde van 55 minuten, niet teveel waarde hechten.

Evenals bij normale personen, werd bij diverse ziektebeelden deze sterke variatie van de proef van **MacClure** en **Aldrich** waargenomen, waardoor wij in tegenstelling met vele andere onderzoekers geen klinische waarde aan deze proef kunnen hechten.

Een enkele uitzondering vormt het gedrag van de proef ter plaatse van sterk oedeem, waar inderdaad de resorptietijd vaak aanzienlijk verkort is. Dit verschaft echter aan de proef van **MacClure** en **Aldrich** geen klinische waarde, terwijl wij ten stelligste moeten ontkennen, dat men deze proef eenige betekenis mag toeschrijven voor het aantoonen van het z.g. prae-oedeem.

Er bestaat, behalve ter plaatse van manifest oedeem, geen relatie tusschen de grootte van het extracellulaire watervolume en de resorptiesnelheid van de proef van **MacClure** en **Aldrich**.

SUMMARY

Our aim, when instituting this inquiry was to obtain in a plain way, an insight into the extracellular body water.

To this end **Crandall** and **Anderson's** method was used to determine the volume of extracellular water and was used as well as the test of **MacClure** and **Aldrich**.

At the same time investigations were made as to the degree of correlation between the outcome of these two methods, both in case of normal persons and in affections of a widely different nature.

The method of **Crandall** and **Anderson** is based on the property of sodium thiocyanate (NaCNS) as restricting itself to the extracellular water, such as is the case with NaCl.

After an intravenous injection of a 5% NaCNS-solution, the dosing of which amounted to 15 to 20 mgr. NaCNS per kilo of body weight, we determined six hours after the injection the CNS-concentration of the blood serum. After ascertaining this value, the quantity of thiocyanate available water can easily be calculated.

In order to ascertain the thiocyanate concentration of the blood serum we used the photo-electric colorimeter for two methods, viz. a direct determination in the blood serum according to **Ginsburg** and **Benotti** and a determination in the blood serum after precipitation of the serum proteins according to **Scheiber**.

These methods of determination were used side by side, dependent from disturbing factors such as lipaemia and haemolysis and both appeared to yield results accurate to 2%.

We could confirm the conclusion of **Gregersen** and **Stewart**, that the thiocyanate penetrates the erythrocytes just as chloride does.

Assuming, as was done by these investigators, erythrocytes to consist for 70% of water, the thiocyanate appears to have one and the same concentration in this water as it has in the blood serum.

By means of the determination of the plasmavolume through Evans blue (also effected with the photo-electric colorimeter) and the haematocrite, the total amount of water was calculated which the erythrocytes contained and in this way we adjusted our calculation of the extracellular volume of water.

Our values of the volume of extracellular water defined according to this method, appeared to vary in case of normal persons from 21,9 to 31,2% of the body weight with an average value of 26,9%.

When calculating the volume of interstitial water by decreasing the above mentioned value by the volume of plasma, we found these values to vary in case of normal persons from 18,3 to 27%, with an average result of 24,2%, which was in agreement with the experiments of **Molenaar** and **Roller**, who also determined 6 hours after injecting NaCNS the CNS-concentration in the blood serum.

When comparing our values for the volume of extracellular water with the numbers stated for it elsewhere, these appear to vary from 20 to 24%, so that we found a percentage of extracellular water which was considerably higher.

Considering that in the other publications two hours are as a rule taken for the period required for bringing about the diffusion equilibrium of the thiocyanate in the blood plasma and the interstitial fluid, we wondered in how far the explanation of this difference of the extracellular water values was concerned.

By comparing the 2 and 6 hours values of the serum-CNS it appeared that our higher values for the extracellular water could not be accounted for, considering that by doing so a variation of only 0 to 3% was found.

The CNS secretion in the urine during this 6-hour period amounted to at most 2% of the injected NaCNS, forming a factor to be neglected.

We point in this case to the undefinable factor of the CNS secretion in the alimentary tract, mucous tissue excretions and perspiration, making an accurate definition of the moment of diffusion-balance problematic. It did not appear from our values for the extracellular water volume, expressed with regard to the surface of the body, that the extracellular water shows a closer relation with the surface of the body than with the weight of the body. The determination of the volume of extracellular water in case of patients with edema of a cardiac and nephrogenous origin, which can be demonstrated clinically, does indicate an increase of this volume of water.

Factors of quite a different nature are the cause that one cannot expect a strict parallelism between the changes in the extent of the edema as indicated by body weight and the quantity of CNS available water.

Yet one case showed an approximate agreement between the two values.

In case of dehydratic conditions an enhanced extracellular water volume is indicated by the CNS, which contradictory outcome can only be accounted for if the CNS should penetrate into the cells, thus reaching at the same time intracellular water.

We remind our readers of the corresponding conduct of the thiocyanate and chloride.

In this way considerable restriction is imposed on this method when a research is undertaken into the volume of extracellular water.

When carrying on an investigation into this volume of water, we were guided by the outcome of the test of MacClure and Aldrich as described in the literature concerned by a most heterogeneous series of descriptions of diseases.

This intradermal resorption test of a fluid deposit of 0,2 cc physiological NaCl-solution could in a very simple way give an insight into the hydratic

condition of the subcutaneous tissue by the rate of resorption.

This subcutaneous tissue being the largest fluid system but one of the body, which is clinically expressed by conditions as edema formation or dehydration, this test might serve as an indication of the extent of the volume of extracellular water.

The time of resorption for this intracutaneous fluid deposit appeared to show considerable differences in case of normal persons, viz. 25 minutes to upwards of two hours. This is the reason why we attach but minor importance to our average value of 55 minutes.

Both with normal persons as with different patients this variation of the test of MacClure and Aldrich was observed, which induces us, in contrast with many other investigators, not to attach any clinical value to this test. In places of strongly pronounced edema the way the test works forms a single exception; we find that at such places the time of resorption is often considerably shortened.

This however does not tend to give the test of MacClure and Aldrich any clinical value; we emphatically deny that any importance should be attached to this test for demonstrating the so called prae-edema.

There is no relation between the extend of the volume of extracellular water and the rapidity of resorption of the test of MacClure and Aldrich, except at places where manifest edema exists.

GERAADPLEEGDE LITERATUUR

- 1 Adlersberg D. und Paul B. Z. f. exp. Mediz. 92: 292 : 1933.
- 2 Adlersberg D. und Perutz A. Klin. Woschr. p. 1165 : 1930.
- 3 Adlersberg D. und Perutz A. Arch. f. exp. Path. und Pharm. 151 : 106 : 1930.
- 4 Adlersberg D. und Perutz A. Klin. Woschr. p. 942 : 1932.
- 5 Adlersberg D. und Perutz A. Z. f. ges. exp. Mediz. 83 : 158 : 1932.
- 6 Baar, H. und Benedict H. Z. für Kinderh. 49 : 551 : 1930.
- 7 Baker W. J. J.A.M.A. 83 : 1566 : 1924.
- 8 Baransky R. und Bussel M. Jahrb. f. Kinderh. 126 : 307 : 1930.
- 9 Barker M. H., J.A.M.A. 106 : 762 : 1936.
- 10 Bartlett W. Surgery, Gynaec. and Obstet. 71 : 450 : 1940.
- 11 Bauer J., Medvei C. V. und Taubenhaus M. Klin. Woschr. p. 1001 : 1935.
- 12 Beck R. Jahrbuch f. Kinderh. 120 : 108 : 1928.
- 13 Belicoff M. Arch. f. Dermat. und Syph. 163 : 645 : 1931.
- 14 Bendien W. M. und Snapper I. Klin. Woschr. p. 379 : 1933.
- 15 Bernardbeig J. et Sendrail M. C. R. Soc. Biol. 96 : 1222 : 1927.
- 16 Bernardbeig J. et Sendrail M. C. R. Soc. Biol. 98 : 578 : 1928.
- 17 Blum R. Z. f. Klin. Mediz. 107 : 61 : 1928.
- 18 Boekelman A. J. Voordrachten over het acido-basisch- en chloorevenwicht. 1935.
- 19 Borst J. G. G. Geneesk. Bladen 31e reeks V/VI. 1934.
- 20 Borst J. G. G. Ned. T. v. Geneesk. 80 : 4909 : 1936.
- 21 Borst J. G. G. und Viersma H. J. Acta Med. Scand. 91 : 127 : 1937.
- 22 Borst J. G. G. Geneesk. Bladen 36e reeks I. 1938.
- 23 Bradford W. G. Am. J. Dis. Childr. 34 : 950 : 1927.
- 24 Cachera R. Presse Méd. I : 241 : 1942.
- 25 Chesley L. C. J. Biol. Chemistry 140 : 135 : 1941.
- 26 Chevallier P. et Stiffel C. R. Soc. Biol. 93 : 1231 : 1925.
- 27 Cohen M. B. J.A.M.A. 84 : 1561 : 1925.
- 28 Cohen M. B., Applebaum H. S. and Hainsworth E. L. J.A.M.A. 86 : 1677 : 1926.
- 29 Darrow D. C. and Yannet H. J. Clin. Invest. 14 : 266 : 1935.
- 30 Darrow D. C. and Yannet H. J. Clin. Invest. 15 : 419 : 1936.
- 31 Dautrebande L., Whitridge Davies H. and Meakins J. Heart. X : 133.
- 32 Du Bois D. and Du Bois E. F. Arch. Int. Medic. 17 : 863 : 1916.
- 33 Eichelberger L. and Hastings A. B. J. Biol. Chemistry 118 : 205 : 1937.

- 34 Eisner und Kallner. Klin. Woschr. p. 1686 : 1928.
- 35 Eppinger H. Zur Pathologie und Therapie des menschliches Oedems. 1917.
- 36 Eppinger H. Z. f. Klin. Mediz. 133 : I : 1938.
- 37 Feldman A. Arch. Int. Medic. 41 : 549 : 1928.
- 38 Feldman A. and Reifsneider J. S. Arch. Int. Medic. 41 : 102 : 1928.
- 39 Fischer M. H. Das Oedem. Steinkopff 1910.
- 40 Fonrobert H. Arch. f. Derm. und Syph. 159 : 343 : 1929.
- 41 Fonseca F. et de Carvalho A. C. R. Soc. Biol. 96 : 876 : 1927.
- 42 Formijne P. Ziekten van de schildklier 1946.
- 43 Frenkel H. Klin. Woschr. p. 1749 : 1934.
- 44 Frenkiel H. und Mandels S. Z. f. Kinderh. 47 : 158 : 1929.
- 45 Freund E. Klin. Woschr. p. 715 : 1930.
- 46 Fröhlich A., Klinger A. und Zak E. Arch. f. exp. Path. und Pharm. 164 : 105 : 1932.
- 47 Frommel E., Sierro A. et Bachmann W. Presse méd. 41 : 1218 : 1933.
- 48 Gamble J. L. Bull. J. Hopk. Hosp. 61 : 174 : 1937.
- 49 Gamble J. L. Bull. J. Hopk. Hosp. 61 : 151 : 1937.
- 50 Gamble J. L. and Mac Iver M. A. J. exp. Medic. 48 : 859 : 1928.
- 51 Garvin C. F. J.A.M.A. 112 : 1125 : 1939.
- 52 Gatto I. und Serra I. Klin. Woschr. p. 560 : 1940.
- 53 Gibson J. G. and Evans W. A. J. Clin. Invest. 16 : 301 : 1937.
- 54 Gibson J. G. and Evelyn K. E. J. Clin. Invest. 17 : 153 : 1938.
- 55 Gilbert-Dreyfus l'Hôpital. p. 726 : 1928.
- 56 Gilligan D. R. and Altschule M. D. J. Clin. Invest. 18 : 501 : 1939.
- 57 Ginsburg E. and Benotti N. J. Biol. Chemistry 131 : 503 : 1939.
- 58 Goldscheider und Hahn H. Deutsch. med. Woschr. p. 424 en 465 : 1925
- 59 Govaerts P. et Bernard J. C. R. Soc. Biol. 97 : 183 : 1927.
- 60 Gregersen M. I. and Stewart J. D. Am. J. Physiol. 125 : 142 : 1939.
- 61 Guggenheimer H. und Hirsch P. Klin. Woschr. p. 704 : 1926.
- 62 Harrison J. J.A.M.A. 84 : 1258 : 1925.
- 63 Heitz J. et Gilbert-Dreyfus. Paris médic. 2 : 240 : 1928.
- 64 Heitz J. et Violle P. J. C. R. Soc. Biol. 96 : 1283 : 1927.
- 65 Heitz J. et Violle P. L. Arch. des mal. du coeur 21 : 561 : 1928.
- 66 Hopf G. Dermat. Woschr. 104 : 513 : 1937.
- 67 Hopps H. C. and Christopher F. Surgery, Gynaec. and Obstet. 69 : 637 : 1939.
- 68 Hornung R. Z.blatt f. Gynäk. 51 : 2733 : 1927.
- 69 Kaltreider N. L., Meneely G. R., Allen J. R., van Voorhis S. N. and Downing V. F. J. Clin. Invest. 19 : 769 : 1940.
- 70 Kasabakas D. Arch. f. Derm. und Syph. 162 : 25 : 1930.
- 71 Kiss A. Klin. Woschr. p. 162 : 1931.
- 72 Klein O. Mediz. Klinik 26 : 1364 : 1930.
- 73 Kostyal L. v. Z. f. Kinderh. 54 : 242 : 1933.
- 74 Kunde M. M. Arch. Int. Medic. 38 : 57 : 1926.
- 75 Labbé M., Heitz J. et Violle P. L. C. R. Soc. Biol. 98 : 907 : 1928.
- 76 Labbé M. et Violle P. L. C. R. Soc. Biol. 92 : 963 : 1925.

- 77 Labbé M., Violle P. L. et Azérad E. Presse méd. 41 : 1926.
- 78 Lash A. F Surgery, Gynaec. and Obstet. 43 : 40 : 1926.
- 79 Lavietes P. H., Bourdillon J. and Klinghoffer K. A. J. Clin. Invest. 15 : 261 : 1936.
- 80 Leonhardt L. Monatschr. f. Kinderh. 39 : 292 : 1928.
- 81 Lesczycynski R. v. und Blatt O. Arch. f. Dermat. und Syph. 153 : 307 : 1927.
- 82 Lesczycynski R. v. und Blatt O. Arch. f. Dermat. und Syph. 157 : 264 : 1928.
- 83 Lopes Cardozo E. Ned. T. v. Geneesk. 83 : 5357 : 1939.
- 84 Louvel J. et Tisserand M. Presse méd. 38 : 268 : 1930.
- 84a Lovatt Evans C. Principles of human Physiology, London 1945.
- 85 Lovett B. R. Am. J. Med. Sc. I : 539 : 1927.
- 86 Lustig B. und Botstiber Bioch. Z.schr. 220 : 192 : 1930.
- 87 MacClure W. B. and Aldrich C. A. J.A.M.A. 81 : 293 : 1923.
- 88 MacClure W. B. and Aldrich C. A. J.A.M.A. 82 : 1425 : 1924.
- 89 MacClure W. B. und Aldrich C. A. Klin. Woschr. p. 1198 : 1927.
- 90 Marx H. Der wasserhaushalt des gesunden und kranken Menschen. Springer 1935. —
- 91 Medvei C. V. und Lehndorff P. Wien. Arch. f. Inn. Mediz. 30 : 65 : 1937.
- 92 Mellors R. C., Muntwijler E., Mautz F. R. and Abbott W. E. J. Biol. Chemistry 144 : 785 : 1942.
- 93 Merklen R., Wolf M., et Mille Schneider. Bull. Soc. Hôp. Paris: p. 1296 : 1926.
- 94 Miki R. Berichte ges. Phys. und exp. Pharm. 99 : 62 : 1937.
- 95 Miki R. Berichte ges. Phys. und exp. Pharm. 105 : 80 : 1938.
- 96 Molenaar H. und Roller D. Z. f. klin. Mediz. 136 : I : 1939.
- 97 Molitor H. und Pick E. P. Arch. f. exp. Path. und Pharm. 97 : 317 : 1923.
- 98 Mora J. M. Am. J. Med. Sc. 177 : 219 : 1929.
- 99 Mora J. M. and Jirka F. J., J. Lab. and Clin. Medic. 20 : 719 : 1934.
- 100 Moraczewski W. v. und Sliwinski R. Bioch. Z.sch. 272 : 269 : 1934.
- 101 Nadel A. Arch. f. Dermat. und Syph. 156 : 557 : 1928.
- 102 Nadel A. Arch. f. Dermat. und Syph. 164 : I : 1931.
- 103 Nijveld H. A. W. Dissert. Amsterdam 1942.
- 104 Obladen P. Z.schr. f. Geburtsh. und Gynäk. 91 : 651 : 1927.
- 105 Olmsted H. C. Arch. Int. Medic. 37 : 281 : 1926.
- 106 Perutz A. Arch. f. Dermat. und Syph. 163 : 295 : 1931.
- 107 Perutz A und Guttmann S. Arch. f. Dermat. und Syph. 158 : 759 : 1929.
- 108 Peters J. P. Body water. The exchange of fluids in man. Ballière, Tindall and Cox, 1935.
- 109 Peters J. P. and Man E. B. J. Biol. Chemistry 107 : 23 : 1934.
- 110 Pilcher J. D. J.A.M.A. 85 : 1482 : 1925.
- 111 Ravin A. J. Lab and Clin. Medic. 25 : 1204 : 1940.
- 112 Recht G. Klin. Woschr. p. 1748 : 1929.
- 112a Ricaldoni A. et Pla J. C. Bull. Soc. Hôp. Paris 52 : 415 : 1928.

- 113 Robinow M. and Hamilton W. F. Am. J. Dis. Childr. 60 : 827 : 1940.
 - 114 Roller D. Klin. Woschr. p. 1592 : 1939.
 - 115 Rominger, Jahrb. f. Kinderh. 70 : 309 : 1928.
 - 116 Rosenbaum J. D. and Laviates P. H. J. Biol. Chemistry 131 : 663 : 1939
 - 117 Rous P. and Drury D. R. J.A.M.A. 85 : 33 : 1925.
 - 118 Salkan P. M. Arch. f. Dermat. und Syph. 162 : 19 : 1930.
 - 119 Schade, Deutsch. Mediz. Woschr. p. 680 : 1928.
 - 120 Schauer L. Z.sch. f. Kinderh. 59 : 262 : 1937.
 - 121 Schreiber H. Bioch. Z.schr. 163 : 241 : 1925.
 - 122 Schulmann E. und Marek J. C. R. Soc. Biol. p. 1474 : 1926.
 - 123 Sendrail M. Paris méd. 2 : 370 : 1929.
 - 124 Sierro A. Schweiz. med. Woschr. p. 1280 : 1933.
 - 125 Sollmann T. and Pilcher J. D. J. Phar. and exp. Therap. 9 : 307 : 1917.
 - 126 Stern W. G. Amm. Int. Medic. I : 297 : 1927.
 - 127 Stern W. G. and Cohen M. B. J.A.M.A. 87 : 1355 : 1926.
 - 128 Stewart J. D. and Rourke G. M. J. Clin. Invest. 17 : 413 : 1938.
 - 129 Strathmann G. G. Berichte ges. Phys. und exp. Pharm. 119 : 285 : 1940
 - 130 Stuber B. und Lang K. Deutsch. Arch. f. klin. Mediz. 175 : 564 : 1933.
 - 131 Troisier J., Bariety M. et Nico P. C.R.Soc. Biol. 114 : 900 : 1933.
 - 132 Urbach C. Bioch. Z.schr. 237 : 189 : 1931.
 - 133 Urbach E. und Bauer-Jökl M. Klin. Woschr. p. 824 : 1931.
 - 134 Violle P. L. et Gilbert-Dreyfus, Gazette des Hôp. 104 : 1169 : 1931.
 - 135 Wald M. H., Lindberg H. A. and Barker M. H. J.A.M.A. 112 : 1120 : 1939.
 - 136 Widal F. und Lemierre A. Erg. Inn. Mediz. und Kinderh. 4 : 523 : 1909
 - 137 Wohl M. G. and Ettelson L. N. J. Lab. and Clin. Medic. 21 : 390 : 1935.
 - 137a Woringer P. et Sala T. C.R.Soc. Biol. 102 : 38 : 1929.
 - 138 Youmans J. B. Am. J. Med. Sc. 181 : 681 : 1931.
-

TABEL I. Voor normale waarden.

No	proefpersoon	Geslacht	Leeftijd	Lengte: M.	Gewicht: K.G.	Lichaams- oppervlakte: M ²	Totale hoeveelheid Thiocyan. bereik- baar water: L.	Plasma-volume: L.	Haematocriet	Tot. hoeveelheid Water in de Erythrocyten: L.	Extracellulaire Water: L.	E. W. in $\frac{0}{0}$ t. o. v. het lich. gewicht.	E.W. t.o.v. het lich. oppervl. L/M ²	Interstitiele. water: L.	I.W. in $\frac{0}{0}$ t.o.v. het lich. gewicht	I.W. t.o.v. het lich. oppervl.: L/M ²	R.T.
1.	52	♂	31	1,76	68	1,82	20,4	2,77	49	1,86	18,54	27,3	10,1	15,77	23,2	8,7	60 ¹
2.	53	♂	26	1,80	70	1,87	23,25	2,65	48,5	1,74	21,51	31,2	11,5	18,86	27	10,1	1u 30 ¹
3.	55	♂	25	1,76	72,9	1,87	21,75	2,62	46	1,56	20,17	27,7	10,8	17,55	24,1	9,4	2u,
4.	56	♂	25	1,78	64	1,79	17,85	2,74	46	1,63	16,22	25,4	9	13,48	21	7,5	1u,30 ¹
5.	57	♂	25	1,71	75	1,86	18,51	2,84	45	1,62	16,89	22,5	9,1	14,05	18,7	7,5	50 ¹
6.	58	♂	28	1,81	78	1,97	24,35	2,5	48	1,61	22,74	29,1	11,5	20,24	25,9	10,3	50 ¹
7.	59	♂	31	1,81	79,5	1,99	24,35	2,7	49	1,81	22,54	28,4	11,3	19,84	25	9,9	30 ¹
8.	60	♂	35	1,79	73	1,90	22,22	2,55	49	1,73	20,49	28,1	10,7	17,94	24,5	9,4	60 ¹
9.	61	♂	26	1,72	68	1,79	20	2,7	48	1,74	18,26	26,5	10,2	15,56	22,8	8,7	55 ¹
10.	68	♀	21	1,67	62,4	1,69	16,39	2,39	47	1,36	15,03	24,1	8,9	12,64	20,3	7,5	25 ¹
11.	69	♂	30	1,61	53,3	1,54	16,67	1,79	42	0,9	15,77	29,3	10,2	13,98	26,2	9,1	55 ¹
12.	70	♀	19	1,71	63	1,72	20,4	2,78	42	1,41	18,99	30,1	11,	16,21	25,7	9,5	40 ¹
13.	75	♀	20	1,64	57,7	1,61	15,38	2,54	41	1,23	14,15	24,5	8,8	11,61	20,1	7,2	35 ¹
14.	76	♂	25	1,82	65	1,83	18,18	1,85	45	1,06	17,12	26,4	9,3	15,27	23,5	8,3	50 ¹
15.	87	♀	21	1,63	56	1,61	15,75	2,08	41	1,01	14,74	26,3	9,1	12,66	22,6	7,9	40 ¹
16.	88	♀	22	1,67	58	1,63	19,04	2,68	38,5	1,17	17,87	30,5	10,8	15,19	25,8	9,3	30 ¹
17.	103	♂	25	1,91	80	2,07	19,23	2,91	45	1,67	17,56	21,9	8,5	14,65	18,3	7,1	60 ¹
18.	104	♂	26	1,84	68,5	1,89	20,2	2,33	47,5	1,47	18,73	27,3	9,9	16,4	23,9	8,6	45 ¹
19.	105	♂	26	1,74	68,2	1,81	19,05	2,87	47	1,78	17,27	25,4	9,5	14,4	21,1	7,9	1u,10 ¹

TABEL 2

HARTAANDOENINGEN DIAGNOSE		No. proefpersoon.	Geslacht	Leeftijd	Lengte : M.	Gewicht : K. G.	Lichaams- oppervlakte :
Boezemfibrilleeren, hypertensie, asthma cardiale, geen oedeem	1	8	♀	65	1,52	65,1	1,6
Coronairsclerose, decomp. cordis, sterk oedeem. Zes weken later. Nog sterk oedeem.	2	25	♂	70	1,65	74,5	1,8
	2a	25	♂	70	1,65	66,4	1,7
Gedecomp. mitraalstenose. Gering praetibiaal oedeem.	3	28	♀	43	1,55	49	1,4
Genezen endocarditis lenta. Open septum ventric. Geen oedeem.	4	33	♂	28	1,72	74,7	1,8
Angina pectoris. Vetzucht. Geen oedeem.	5	35	♀	55	1,65	72,6	1,7
Oud myocardinfarct. Geen decomp. Geen oedeem.	6	34	♂	61	1,76	78,2	1,9
Gedecomp. mitraalstenose. Licht praetib. oedeem.	7	39	♂	40	1,71	58	1,6
Hypertensie, vetzucht, decomp. cordis. Licht praetib. oedeem.	8	47	♀	77	1,62	79,3	1,8
Hypertensie, decomp. cordis Geen oedeem.	9	48	♀	59	1,52	52	1,4
Pericarditis adhaesiva Geen oedeem.	10	49	♀	16	1,62	57,1	1,5
Decomp. cordis. Sterk oedeem.	11	73	♂	61	—	65,6	—
Decomp. cordis, vetzucht Licht praetib. oedeem.	12	78	♂	69	1,56	86,1	1,8
Gedecomp. mitraalstenose Licht praetib. oedeem.	13	85	♀	23	1,77	73,1	1,8
Gedecomp. mitraalstenose. Atr. fibrill. Matig praetib. oedeem.	14	89	♂	35	1,65	56	1,6
Rheumatische pericarditis. Geen oedeem.	15	24	♀	37	1,62	53,1	1,5

Totaal hoeveelheid Thiocyan. bereik- baar water : L.	Plasmavolume : L.	Haematocriet	Tot. hoeveelheid Water in de Erythrocyten : L.	Extracellulaire Water : L.	E. W. in 0/0 t. o. v. het lich. gewicht.	E. W. t. o. v. het lich. oppervlak : L/M ² .	Interstitiele. Water : L.	I. W. in 0/0 t. o. v. het lich. gewicht	I. W. t. o. v. het Lich. oppervl. : L/M ²	R. T.	
14,9	2,25	45	1,3	13,6	20,9	8,4	11,35	17,4	7	30 ¹	
43,47 32,26	3,2 2,33	38 46	1,37 1,39	42,1 30,87	56,5 46,5	23,3 17,9	38,9 28,54	52,3 43,1	21,5 16,6	30 ¹ 25 ¹	
19,6	2,21	32	0,73	18,87	38,6	13	16,66	34	11,5	40 ¹	
19	2,61	41	1,27	17,73	23,8	9,5	15,12	20,3	8,1	45 ¹	
12,16	3,52	30	1,06	11,1	15,3	6,2	7,58	10,4	4,2	1 u. 15 ¹	
23,17	3	42	1,52	21,65	27,7	11,2	18,65	23,9	9,7	1 u. 15 ¹	
20	2,77	51	2,02	17,98	31	10,8	15,21	26,2	9,1	1 u. 20 ¹	
19,23	2,87	45	1,64	17,59	22,2	9,6	14,72	18,6	8	40 ¹	
16,52	2,85	38	1,20	15,32	29,5	10,4	12,47	23,9	8,5	2 uur	
17,24	2,32	45	1,32	15,92	27,9	10	13,6	23,9	8,6	1 u. 15 ¹	
28,57	2,17	49	1,46	27,11	41,5	—	24,94	38,2	—	10 ¹	
22,22	3,1	50,5	2,18	20,04	23,3	10,9	16,94	19,7	9,2	1 u. 10 ¹	
18,75	2,79	42	1,41	17,34	23,7	9,2	14,55	19,9	7,7	1 u. 10 ¹	
23,85	3,44	49	2,31	21,54	38,6	13,5	18,1	32,4	11,3	1 u. 15 ¹	
12,65	1,91	42	0,97	11,68	22	7,5	9,77	18,5	6,3	50 ¹	

TABEL 3

SCHILDKLIERAANDOENINGEN	No. proefpersoon	Geslacht	Leeftijd	Lengte: M.	Gewicht: K.G.	Lichaams- gewicht: K.G.
Morbus Basedow :						
1. Recidief na operatie 10 maanden geleden.	12	♂	50	1,63	60,6	1,6
2. Sedert 1¾ jaar typische klachten.	13	♂	29	1,65	43,2	1,4
Hyperthyreoidie						
1. tevens atr. fibrillatie. Geen decomp. cordis	22	♀	54	1,55	60,1	1,4
2. Fraai xanthel. palp. Anaemie.	27	♀	26	1,58	52,1	1,4
3. tevens atr. fibrillatie. Geen oedeem.	43	♀	54	1,62	50,9	1,4
4. geen bijzonderheden.	45	♀	46	1,67	54,7	1,6
5. idem	71	♀	26	1,78	72,4	1,8
6. idem.	72	♀	57	1,62	64	1,6
7. idem.	90	♂	23	1,71	64,3	1,7
8. idem.	15	♀	57	1,71	77	1,8
Diverse schildklieraandoeningen						
1. maligne degeneratie van struma simplex	14	♀	65	1,51	43,7	1,3
2. Struma nodosa colloides	16	♀	43	1,65	70,6	1,7
3. Struma simplex.	23	♀	48	1,54	65	1,6
4. Struma simplex.	31	♀	36	1,72	61	1,7
5. Struma simplex.	44	♀	25	1,72	75,2	1,8
6. Struma simplex met overwegend mechanische bezwaren. Extrasystolie	74	♀	43	1,66	69,4	1,7
7. zie 6. Hypertrophila eordis.	83	♀	54	1,65	67	1,7
8. Sterk oedeem van de beenen, geval van myxoedeem, met schildklierpraep. behandeld.	40	♀	39	1,56	59,9	1,5
Cretinisme						
1. tevens psychisch onvolwaardig	21	♀	42	1,25	51	1,2
2. psychisch normaal.	41	♂	15	1,37	32,9	1,1

Totale hoeveelheid Thiocyan. bereik- baar water: L.	Plasma-volume: L.	Haematocriet	Tot. hoeveelheid Water in de Erythrocyten : L.	Extracellulaire Water: L.	E. W. in 0/0 t.o.v. het lich. gewicht.	E. W. t.o.v. het lich. oppervlak : L/M ²	Interstitieele. water: L.	I. W. in 0/0 t.o.v. het lich. gewicht	I. W. t.o.v. het Lich. oppervl.: L/M ²	R. T.	
23,25	2,8	50	1,96	21,29	35,8	13,1	18,49	30,5	11,4	45'	+31
17,3	2,4	49	1,61	15,69	37,3	10,9	13,29	32,5	9,2	40'	+80
14,06	2,22	36	0,87	13,19	21,8	8,4	10,97	18,2	7	50'	+48
16,95	2,58	29	0,64	16,31	31,4	10,8	13,73	26,4	9,1	55'	+25
18,51	2,02	41	0,98	17,53	34,5	11,5	15,51	30,5	10,2	1 u. 15'	+57
16,67	2,62	30	0,79	15,88	29,1	9,7	13,26	24,3	8,3	30'	+39
19,61	2,65	44,5	1,47	18,14	25,1	9,6	15,49	21,4	8,2	60'	+38
16,12	2,68	39	1,2	14,92	23,3	8,9	12,24	19,1	7,3	15'	+33
18,86	2,68	45	1,53	17,33	26,9	9,9	14,65	22,8	8,4	3 uur	+31
17,24	3	38	1,29	15,95	20,7	8,5	12,95	16,8	6,9	35'	+56
10,99	1,97	31	0,62	10,37	23,7	7,7	8,4	19,2	6,2	15'	+76
23,25	3,73	30	1,12	22,13	31,3	12,5	18,4	26,1	10,4	40'	+22
13,7	2,14	39	0,96	12,74	19,6	7,9	10,6	16,3	6,5	55'	+12
12,98	2,1	33	0,72	12,26	20,1	7,2	10,16	16,7	5,9	45'	—3
17,85	2,49	47	1,54	16,31	20,8	8,7	13,82	18,3	7,4	1 u. 5'	—13
19,61	2,62	43	1,38	18,23	26,3	10,3	15,61	22,5	8,9	1 u. 25'	+17
17,69	3,11	38,5	1,25	16,44	24,6	9,4	13,33	19,9	7,7	1 u. 10'	+33
15,03	2,55	34	0,92	14,11	23,5	8,9	11,56	19,3	7,3	55'	—10
12,5	2,31	30	0,69	11,81	23,2	9,3	9,5	18,6	7,5	40'	—10
12,82	1,13	47	0,7	12,12	36,9	10,8	10,99	29,9	9,8	1 u. 15'	+1

TABEL 4

NIERAANDOENINGEN		No. proefpersoon	Geslacht	Leeftijd	Lengte: M.	Gewicht: K.G.	Lichaams- gewicht
1. Intercapill. nephrosclerose. Diabetes mellitus. Oedeem van de beenen en buik.	102	♀	54	—	82,4		
2. Subacute nephritis na scarlatina. Geen oedeem.	11	♀	23	1,69	54,9	1	
3. Chron. nephritis. Uraemie.	50	♂	54	1,83	56,3	1	
4. Hydronephrose.	37	♂	85	1,60	53,7	1	
5. Chron. nephritis. Uraemie. Scarlatina	19	♂	52	1,74	60,9	1	
1. Sedert 2 dagen scarlatina. Sterk exantheem.	91	♀	8	1,22	21,5	0,8	
2. Sedert 8 weken scarlatina. Tonsillotomie 1 week tevoren.	92	♂	7	1,27	20,8	0,8	
3. Reconvalescentie: 22 dagen. Geen complicaties.	94	♀	7	1,19	20,7	0,8	
4. Sedert 17 dagen ziek. Nog subfebriele temp.	95	♀	10	1,45	36	1,2	
5. Sedert 6 weken scarlatina. Nog verhoogde bezinking.	96	♀	13	1,58	35,8	1,2	
6. 11 dagen tevoren ziek geworden. Sedert 1 week otitis media.	97	♀	6	1,20	23,8	0,8	
7. 14 dagen ziek. Geen complicaties.	98	♀	8	1,26	24	0,8	
8. Reconvalescentie: 6e week.	99	♀	7	1,27	23,5	0,8	
9. Reconvalescentie: geen complic. 5e week.	100	♀	4	1,05	17,5	0,7	
Adipositas							
1. progressieve vetzucht sedert 1 jaar. Basaalmetabolisme: - 1%	30	♀	33	1,55	95,1	1,9	
2. tevens hypertensie.	42	♀	56	1,52	77,9	1,7	
3. in anamnese tevens oedeem van de beenen.	54	♀	42	1,67	85	1,9	
4. in enkele jaren ontstane progressieve vetzucht.	86	♀	27	1,62	98,1		

	inoctyan. bereik- baar water: L.	Plasma-volume: L.	Haematocriet	Tot. hoeveelheid Water in de Erythrocyten : L.	Extracellulaire Water: L.	E.W. in $\%$ t. o. v. het lich. gewicht.	E.W. t.o.v. het lich. oppervlak : L/M ²	Interstitieele water: L.	I.W. in $\%$ t.o.v. het lich. gewicht	I.W. t.o.v. het Lich. oppervl.: L/M ²	R.T.
25	4,37	36,5	1,76	40,49	49,3	—	36,12	43,9	—	45'	
34	2,39	38.	1,02	17,32	31,6	10,7	14,93	27,7	9,3	50'	
24	2,04	30.	0,61	16,63	29,6	9,6	14,59	25,9	8,4	60'	
7	2,76	34.	0,98	13,72	25,5	8,9	10,96	20,4	7,1	1u.45'	
13	3,12	24.	0,67	17,46	29,1	10,1	14,34	23,5	8,3	50'	
69	1,07	38.	0,46	7,23	33,7	8,4	6,16	28,6	7,2	55'	
43	1,07	35,5	0,41	7,02	33,8	7,9	5,95	28,6	6,8	1u.35'	
14	0,96	42.	0,49	6,65	32,1	7,9	5,69	27,5	6,8	1u.10'	
86	1,7	41.	0,82	9,04	25,1	7,4	7,34	20,4	6	1u.30'	
42	1,63	43.	0,86	9,56	26,7	7,5	7,93	22,2	6,2	1u.20'	
82	1,12	37.	0,46	8,36	35,2	9,4	7,24	30,5	8,1	20'	
16	1,17	39.	0,52	7,64	31,8	8,3	6,47	27	7	60'	
69	1,15	39.	0,51	7,18	30,6	7,8	6,03	25,7	6,6	1u.15'	
09	0,87	37,5	0,36	5,73	32,8	8,1	4,86	27,8	6,8	40'	
85	2,7	38.	1,15	16,7	17,4	8,6	14	15	7,2	50'	
34	2,69	43.	1,41	13,93	17,8	8	11,24	14,4	6,5	50'	
82	3,13	45.	1,79	16,03	18,9	8,3	12,9	15,2	6,7	1u.25'	
22	3,25	43.	1,71	20,51	20,9	10,2	17,26	17,6	8,6	1u.25'	

TABEL 6

	No. proefpersoon	Geslacht	Leeftijd	Lengte: M.	Gewicht: K.G.	Lichaams- gewicht
1. Hypertensie, Parkinsonisme.	6	♂	67	1,69	67,7	1,1
2. Syringomyelie, Ulcus duodeni.	11	♂	60	1,77	63,1	1,1
3. Hypothalamustumor.	66	♂	17	1,63	40,5	1,1
4. Onverklaarde verhoogde bezinking en temp. verhooging.	17	♀	54	1,61	74,6	1,1
5. Bronchitis chronica, verhoogde bezinking.	84	♀	40	1,58	56,1	1,1
6. Hypochrome anaemie.	82	♀	36	1,65	70,5	1,1
7. Raynaud.	65	♀	57	1,61	69,5	1,1
8. Vaguez. Ulcus ventriculi.	9	♂	42	1,88	82,5	2,0
9. Monocytenangina; reconvalescentie.	62	♀	18	1,68	74,1	1,3
10. Hypertensie, Diabetis mellitus	79	♂	67	1,68	82,5	1,9
11. Hypertensie, Arteriosclerosis.	38	♀	70	1,52	42,3	1,1
12. Hypertensie.	32	♂	27	1,75	63,7	1,1
13. Genezen pneumococcen-meningitis.	20	♂	59	1,67	46,4	1,1
14. Chron. lymphat. leucaemie.	18	♂	74	1,61	54,4	1,5
15. Genezen spondylitis tuberculosa.	10	♂	59	1,72	79,8	1,9
16. Arthrosis deformans cervic. wervels.	7	♂	64	1,80	59,5	1,7
17. Genezen malaria tertiana.	1	♂	39	1,70	65,4	1,7

inocyten, berek- baar water: L.	Plasma-volume: L.	Haematocriet	Tot. hoeveelheid Water in de Erythrocyten: L.	Extracellulaire Water: L.	E. W. in $\frac{0}{0}$ t. o. v. het lich. gewicht.	E. W. t. o. v. het lich. oppervlak: L/M^2	Interstitiele. water: L.	I. W. in $\frac{0}{0}$ t. o. v. het lich. gewicht	I. W. t. o. v. het Lich. oppervl.: L/M^2	R. T.
7,2	2,37	45.	1,35	15,85	23,4	8,8	13,48	19,9	7,6	1u.20'
7,2	2,63	49.	1,77	15,43	24,5	8,7	12,8	20,3	7,2	1u.10'
11	1,4	40.	0,65	12,46	30,8	9,2	11,06	27,3	8,1	1u.30'
4,7	2,57	34.	0,92	13,78	18,4	7,7	11,21	15	6,3	15'
3,6	2,05	39.	0,92	12,68	22,6	8,2	10,63	18,9	6,8	50'
8,5	2,58	31.	0,81	17,04	24,2	9,6	14,46	20,5	8,2	1u.20'
24	2,34	40.	1,09	16,15	23,3	9,4	13,81	19,9	8	50'
8,3	3,6	53.	2,83	25,47	30,9	12,2	21,87	26,5	10,5	40'
9,2	3,08	37.	1,27	13,65	18,5	7,4	10,57	14,2	5,8	1u.10'
8,1	2,96	43.	1,56	22,25	27	11,6	19,29	23,4	10	2 u.
8,2	1,74	34.	0,62	12,2	28,9	9,1	10,46	24,3	7,8	1u.10'
9,4	2,23	46.	1,22	15,72	24,7	8,9	13,49	21,2	7,6	55'
25	2,24	32.	0,74	16,51	35,6	11,1	14,27	30,7	9,6	60'
20	3,07	32.	1	19	34,9	12,2	15,93	29,3	10,2	55'
2,7	3,6	44.	2	20,7	26,3	10,8	17,1	21,4	8,9	1u.15'
20	2,4	38.	1,03	18,97	31,9	10,8	16,57	27,9	9,5	55'
9,6	3,1	46.	1,85	17,75	27,1	10,2	14,65	22,4	8,4	1u.20'

TABEL 5

LONGAANDOENINGEN	No. proefpersoon	Geslacht	Leeftijd	Lengte: M.	Gewicht: K.G.	Lichaams
1. Longtuberculose : caverneus, cirrhotisch proces.	2	♂	18	1,82	71,9	
2. Reconvalescentie van lobaire pneumonie (4 weken).	3	♂	63	1,63	54,7	
3. Silicosis, longemphyseem, oud t.b. proces.	4	♂	53	1,72	65,4	
4. Beiderz. infraclaviculaire t.b. infiltraten.	5	♂	43	1,86	77,4	
5. Asthma bronchiale.	51	♂	29	1,83	72,2	
6. Lobaire pneumonie (3e week).	63	♀	34	1,54	59,3	1
7. Lobaire pneumonie (idem).	67	♀	41	1,61	60,4	1
8. Genezen t.b. pleuritis.	77	♂	20	1,77	68,3	1
9. Asthma bronchiale.	93	♂	57	1,75	60	3
Leyveraandoeningen						
1. Hepatitis infectiosa, overgaande in cirrhosis hepatis.	26	♂	46	1,73	63,4	11
2. cirrhosis hepatis.	46	♀	50	1,57	60	11
3. thrombose van de vena porta.	81	♀	22	1,62	60,5	11
Tractus digestivus aandoeningen						
1. coloncarcinoom met anus praet.	80	♂	60	—	52,7	
2. colica mucosa.	29	♂	54	1,59	46,6	11
3. rottingsdyspepsie.	36	♀	45	1,58	62,1	1
4. proctitis ulcerosa.	64	♀	31	1,62	49,2	
5. Cardia-obstructie (spasmus of carcin).	106	♂	69	1,68	48,4	1.

baar, water: L.	Plasma-volume: L.	Haematocriet	Tot. hoeveelheid Water in de Erythrocyten: L.	Extracellulaire Water: L.	E.W. in $\frac{0}{10}$ t. o. v. het lich. gewicht.	E.W. t.o.v. het lich. oppervlak: L/M ²	Interstitiele. water: L.	I.W. in $\frac{0}{10}$ t.o.v. het lich. gewicht	I.W. t.o.v. het Lich. oppervl.: L/M ²	R.T.
0	3,3	49.	2,22	17,78	24,7	9,2	14,48	20,1	7,5	1u.20'
2	3,2	46.	1,9	16,3	29,8	10,5	13,1	23,9	8,3	1u.10'
7	2,9	49.	1,95	19,75	30,2	11,2	16,85	25,7	9,5	55'
6	2,67	48.	1,72	23,88	30,8	11,9	21,21	27,4	10,6	1u.5'
3	2,34	48.	1,53	20,2	28	10,5	17,86	24,7	9,3	1u.40'
7	2,13	44.	1,18	13,52	22,8	8,7	11,39	17,3	7,3	45'
7	2,29	37.	0,94	15,73	26,5	9,7	13,44	22,3	8,3	1u.20'
9	2,64	49.	1,64	25,75	37,7	14,1	23,11	33,8	12,6	1u.15'
7	2,18	44.	1,2	15,47	25,8	9	13,29	22,2	7,8	2 u.
4	3,45	31.	1,08	16,16	25,5	9,2	12,71	20	7,2	1u.10'
7	2,32	36.	0,91	14,96	24,9	9,4	12,64	21,1	7,9	40'
2	2,87	37,5	1,2	16,82	27,5	10,3	13,95	23,1	8,5	1u.15'
1	1,95	43.	1,03	17,48	33,2	—	15,53	29,5	—	1u.20'
1	2,55	32.	0,84	14,07	30,2	9,7	11,52	24,7	7,9	50'
7	3,33	33	1,04	14,83	23,9	9,1	11,5	18,5	7,1	1u.25'
2	1,68	30.	0,49	14,43	29,4	9,6	12,75	25,9	8,5	1u.20'
8	1,69	40,5	0,81	15,77	32,6	10,3	14,08	29,1	9,2	1u.30'

I N H O U D

	bl.
Inleiding	7
Hoofdstuk I. De bepaling van het extracellulaire watervolume met natriumthiocyanaat	11
Hoofdstuk II. De bepaling van het plasmavolume met Evans blue	29
Hoofdstuk III. De proef van MacClure en Aldrich	33
Hoofdstuk IV. Over het mechanisme van de resorptie van de proef van MacClure en Aldrich	53
Hoofdstuk V. Het onderzoek over de mogelijke relatie van het extracellulaire watervolume met de resorptiesnelheid van intracutaan geïnjecteerde physiologische zoutoplossing volgens MacClure en Aldrich	60
Samenvatting	73
Summary	76
Geraadpleegde literatuur	79
Tabellen	83

STELLINGEN

I

De proef van MacClure en Aldrich is ongeschikt voor klinische toepassing.

II

Bij dehydratietoestanden verdeelt thiocynaat zich niet meer uitsluitend in het extracellulaire water.

III

Thiocynaat verdeelt zich in dezelfde concentratie in het water van de erythrocyten als in het bloedplasma.

IV

Het dimercaptopropanol is een belangrijke aanwinst voor de behandeling van de intoxicaties met zware metalen.

V

Bij de diagnose catarrh of stenose van de tuba Eustachii wordt te vaak alleen op het trommelveesbeeld afgegaan.

VI

De endometritis post abortum is met follikelhormoon te genezen.

VII

Men combineere de prae-operatieve thiouracil-behandeling met de toediening van jodium.

VIII

Het respiratiepeylogram is een waardevolle steun bij de diagnose van de paranephritis.

IX

Men kan de vroege diagnose van het maagcarcinoom slechts door een frequentere toepassing van de proeflaparotomie verkrijgen.

X

Tusschen amaurosis fugax, chorioretinitis centralis serosa en macula-afwijkingen bij de ziekte van Raynaud bestaan slechts gradueele verschillen.

